ON MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL



Oficina Internacional SOLVETUD INTERNACIONAL ELIGINATION EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION ADE PATENTES (PCT) EN A IN

(51) Clasificación Internacional de Patentes 6:

C07D 231/06, A61K 31/41

(11) Número de publicación internacional:

WO 99/62884

(43) Fecha de publicación internacional:

9 de Diciembre de 1999 (09.12.99)

(21) Solicitud internacional:

PCT/ES99/00156

(22) Fecha de la presentación internacional:

27 de Mayo de 1999 (27.05.99)

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 9801129

29 de Mayo de 1998 (29.05.98) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LAB-ORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

- (75) Inventores/solicitantes (sólo US): CUBERES-ALTISENT, Maria Rosa [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). BERROCAL-ROMERO, Juana Maria [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). CONTI-JOCH-LLOBET, Maria Montserrat [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).
- (74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Herrero & Asociados, S.L., Alcalá, 21, E-28014 Madrid (ES).

(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG. BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE),

Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW,

Publicada

Con informe de búsqueda internacional.

ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (54) Title: PYRAZOLINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND APPLICATION AS MEDICAMENTS
- (54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOLINAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS

(57) Abstract

The present invention relates to new pyrazoline derivatives having the general formula (I), as well as to their physiologically acceptable salts, to process in human/veterinary therapy and to pharmaceutical compositions containing them. The new compounds of the invention can be used in the pharmaceutical industry as intermediates and for the preparation of medicaments. In particular, they can be used for the preparation of medicaments used for the treatment of inflammation and other troubles associated to inflammation and other process mediated by cyclooxygenase-2, for example arthritis, pain treatment or fever treatment.

(57) Resumen

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolinas de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen. Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos. En particular se pueden utilizar para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de la inflamación y de otros trastornos asociados con la inflamación y otros procesos mediados por la ciclooxigenasa-2, por ejemplo la artritis, el tratamiento del dolor o tratamiento de la fiebre.

> Atty. Docket No. 6794S-5/US/USC Serial No. 10/031,898 Kararli, et al. Reference 18 of 69

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

ı								
	AL	Albania	ES	España.	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
ı	AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
ı	AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Scnegal
	AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
l	AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Мо́пасо	TD	Chad
l	BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
	BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
Į	BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de	TM	Turkmenistán
	BF	Burkina Faso	GR	Grecia		Macedonia	TR	Turquía
	BG	Bulgaria	HU	Hungría	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago
	BJ	Benin	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
	BR	Brasil	耴	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
1	BY	Belanis	LS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
ı	CA	Canadá	IT	Italia	MX	México	UZ	Uzbekistán
1	CF	República Centroafricana	JP	Japón	NE	Níger	VN	Vict Nam
ı	CG	Congo	KE	Kenya	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia
l	CH	Suiza	KG	Kirguistán	NO	Noruega	ZW	Zimbabwe
1	CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular	NZ	Nueva Zelandia		
l	CM	Camerán		Democrática de Corea	PL	Polonia		
l	CN	China	KR	República de Corea	PT	Portugal		
ı	CU	Cuba	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
ı	CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
L	DE	Alemania	u	Liechtenstein	SD	Sudán		
ı	DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Succia		
1	EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		

DERIVADOS DE PIRAZOLINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS

1

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolinas, de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

10

5

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

(1)

15

20

25

Antecedentes de la invención

Los agentes antiinflamatorios no esteroídicos (AINES) se clasifican tradicionalmente como antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos para el alivio sintomático de la inflamación, fiebre y dolor suave o moderado. Las principales indicaciones para estos fármacos son osteoartritis, artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones, así como para el tratamiento de inflamaciones asociadas a pequeñas heridas y como analgésicos de amplio uso. Los AINES son esencialmente inhibidores de las respuestas inflamatorias agudas, pero en los trastomos reumáticos tienen escaso efecto sobre los cambios degenerativos subyacentes producidos en los tejidos.

10

15

20

25

30

El descubrimiento del principal mecanismo de acción de los AINES por inhibición de la ciclooxigenasa (COX) [J.R. Vane, Nature, 1971, 231, 232] proporcionó una explicación satisfactoria de sus acciones terapéuticas y estableció la importancia que tienen ciertas prostaglandinas como mediadores de la enfermedad inflamatoria [R.J. Flower, J.R. Vane, Biochem. Pharm., 1974, 23, 1439; J.R. Vane, R.M. Botting, Postgrad Med. J., 1990, 66(Suppl 4), S2]. La toxicidad gástrica de los clásicos AINES, al igual que sus efectos beneficiosos, se debe a la supresión de la síntesis de prostaglandinas vía inhibición de la enzima COX. Aunque se han seguido diversas estrategias (recubrimiento entérico para prevenir absorción en el estómago, administración parenteral, formulación de profármacos, etc.) para reducir las lesiones gastrointestinales ocasionadas por los AINES, ninguna de estas modificaciones ha proporcionado un impacto significativo en la incidencia de reacciones adversas graves tales como perforación o hemorragias.

prostaglandin-sintetasa El descubrimiento de una denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2), distinta de la enzima constitutiva, denominada actualmente ciclooxigenasa-1 (COX-1) [J. Sirois, J.R. Richards, J. Biol. Chem., 1992, 267, 6382], ha renovado el interés en el desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios. La identificación de la isoforma COX-2 ha llevado a la hipótesis de que pueda ser responsable de la producción de prostaglandinas en los lugares donde se produce la inflamación. Por consiguiente, la inhibición selectiva de esta isoenzima reduciría la inflamación sin manifestar los efectos secundarios de toxicidad gástrica y renal. La isoenzima COX-1 se expresa constitutivamente en la mayor parte de los tejidos con la función de sintetizar prostaglandinas las cuales regulan la actividad normal de la célula. Por otra parte, la isoenzima COX-2 no está presente normalmente en las células pero en la inflamación crónica los niveles de proteina COX-2 incrementan en paralelo con la sobreproducción de prostaglandinas [J.R. Vane, R.M. Botting, Infalmm. Res., 1995, 44, 1]. Por tanto, un inhibidor selectivo de COX-2 tiene las mismas propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas que un

Requested Patent:

WO9962884A1

Title:

PYRAZOLINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND APPLICATION AS MEDICAMENTS;

Abstracted Patent:

EP1083171;

Publication Date:

2001-03-14;

Inventor(s):

BERROCAL-ROMERO JUANA MARIA (ES); CUBERES-ALTISENT MARIA ROSA (ES); FRIGOLA-CONSTANSA JORDI (ES); CONTIJOCH-LLOBET MARIA MONTSER (ES);

Applicant(s):

ESTEVE LABOR DR (ES);

Application Number:

EP19990922192 19990527;

Priority Number(s):

WO1999ES00156 19990527; ES19980001129 19980529;

IPC Classification:

C07D231/06; A61K31/41;

Equivalents:

AU3932999, ES2137138, LV12632, NO20006029

ABSTRACT:

The present invention relates to new pyrazoline derivatives having the general formula (I), as well as to their physiologically acceptable salts, to process in human/veterinary therapy and to pharmaceutical compositions containing them. The new compounds of the invention can be used in the pharmaceutical industry as intermediates and for the preparation of medicaments. In particular, they can be used for the preparation of medicaments used for the treatment of inflammation and other troubles associated to inflammation and other process mediated by cyclooxygenase-2, for example arthritis, pain treatment or fever treatment.

PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional
SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes 6:

(11) Número de publicación internacional:

WO 99/62884

C07D 231/06, A61K 31/41

(43) Fecha de publicación internacional:

9 de Diciembre de 1999 (09.12.99)

(21) Solicitud internacional:

PCT/ES99/00156

A1

(22) Fecha de la presentación internacional:

27 de Mayo de 1999 (27.05.99)

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 9801129

29 de Mayo de 1998 (29.05.98) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LAB-ORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

- (75) Inventores/solicitantes (sólo US): CUBERES-ALTISENT, Maria Rosa [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221. E-08041 Barcelona (ES). BERROCAL-ROMERO, Juana Maria [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). CONTI-JOCH-LLOBET, Maria Montserrat [ES/ES], Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).
- (74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Herrero & Asociados, S.L., Alcalá, 21, E-28014 Madrid (ES).

(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK. MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SI., TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK. ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada

Con informe de búsqueda internacional.

- (54) Title: PYRAZOLINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND APPLICATION AS MEDICAMENTS
- (54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOLINAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS

(57) Abstract

The present invention relates to new pyrazoline derivatives having the general formula (I), as well as to their physiologically acceptable salts, to process in human/veterinary therapy and to pharmaceutical compositions containing them. The new compounds of the invention can be used in the pharmaceutical industry as intermediates and for the preparation of medicaments. In particular, they can be used for the preparation of medicaments used for the treatment of inflammation and other troubles associated to inflammation and other process mediated by cyclooxygenase-2, for example arthritis, pain treatment or fever treatment.

(57) Resumen

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolinas de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen. Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos. En particular se pueden utilizar para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de la inflamación y de otros trastomos asociados con la inflamación y otros procesos mediados por la ciclooxigenasa-2, por ejemplo la artritis, el tratamiento del dolor o tratamiento de la fiebre.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	Sī	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia		Macedonia	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungria	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benin	Œ	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL.	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belantis	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	MX	México	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NE	Níger	VN	Vict Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NO	Noruega	ZW	Zimbabwe
СІ	Côte d'Ivoire	KP	República Popular	NZ	Nueva Zelandia		
CM	Camerún		Democrática de Corea	PL	Polonia		
CN	China .	KR	República de Corea	PT	Portugal .		-
CU	Cuba	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
DE	Alemania	L	Liechtenstein	SD	Sudán		
DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Succia		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		

DERIVADOS DE PIRAZOLINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolinas, de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

10

5

(1)

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

15

20

25

Antecedentes de la invención

Los agentes antiinflamatorios no esteroídicos (AINES) se clasifican tradicionalmente como antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos para el alivio sintomático de la inflamación, fiebre y dolor suave o moderado. Las principales indicaciones para estos fármacos son osteoartritis, artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones, así como para el tratamiento de inflamaciones asociadas a pequeñas heridas y como analgésicos de amplio uso. Los AINES son esencialmente inhibidores de las respuestas inflamatorias agudas, pero en los trastornos reumáticos tienen escaso efecto sobre los cambios degenerativos subyacentes producidos en los tejidos.

10

15

20

25

30 ·

El descubrimiento del principal mecanismo de acción de los AINES por inhibición de la ciclooxigenasa (COX) [J.R. Vane, *Nature*, 1971, 231, 232] proporcionó una explicación satisfactoria de sus acciones terapéuticas y estableció la importancia que tienen ciertas prostaglandinas como mediadores de la enfermedad inflamatoria [R.J. Flower, J.R. Vane, *Biochem. Pharm.*, 1974, 23, 1439; J.R. Vane, R.M. Botting, *Postgrad Med. J.*, 1990, 66(Suppl 4), S2]. La toxicidad gástrica de los clásicos AINES, al igual que sus efectos beneficiosos, se debe a la supresión de la síntesis de prostaglandinas vía inhibición de la enzima COX. Aunque se han seguido diversas estrategias (recubrimiento entérico para prevenir absorción en el estómago, administración parenteral, formulación de profármacos, etc.) para reducir las lesiones gastrointestinales ocasionadas por los AINES, ninguna de estas modificaciones ha proporcionado un impacto significativo en la incidencia de reacciones adversas graves tales como perforación o hemorragias.

de prostaglandin-sintetasa El descubrimiento una denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2), distinta de la enzima constitutiva, denominada actualmente ciclooxigenasa-1 (COX-1) [J. Sirois, J.R. Richards, J. Biol. Chem., 1992, 267, 6382], ha renovado el interés en el desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios. La identificación de la isoforma COX-2 ha llevado a la hipótesis de que pueda ser responsable de la producción de prostaglandinas en los lugares donde se produce la inflamación. Por consiguiente, la inhibición selectiva de esta isoenzima reduciría la inflamación sin manifestar los efectos secundarios de toxicidad gástrica y renal. La isoenzima COX-1 se expresa constitutivamente en la mayor parte de los tejidos con la función de sintetizar prostaglandinas las cuales regulan la actividad normal de la célula. Por otra parte, la isoenzima COX-2 no está presente normalmente en las células pero en la inflamación crónica los niveles de proteina COX-2 incrementan en paralelo con la sobreproducción de prostaglandinas [J.R. Vane, R.M. Botting, Infalmm. Res., 1995, 44, 1]. Por tanto, un inhibidor selectivo de COX-2 tiene las mismas propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas que un

10

15

20

25

30

antiinflamatorio no esteroide convencional y además inhibe las contracciones uterinas inducidas por hormonas y presentan potenciales efectos anticancerígenos y efectos beneficiosos en la prevención del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte un inhibidor selectivo de COX-2 disminuye la potencial toxicidad gastrointestinal, reduce los potenciales efectos secundarios renales y disminuye los efectos de los tiempos de sangría.

Por análisis de difracción de rayos-X se ha determinado la estructura tridimensional de COX-1 [D. Picot, P.J. Loll, R.M. Garavito, Nature, 1994. 367, 243]. Tres de las hélices de la estructura conforman la entrada al canal de ciclooxigenasa y su inserción en la membrana permite que el ácido araquidónico acceda al sitio activo desde el interior de la bicapa. El sitio activo de la ciclooxigenasa es un largo canal hidrofóbico y los autores argumentan que los AINES inhiben la COX-1 al excluir el ácido araquidónico de la parte superior del canal. Recientemente [R.S. Service, Science, 1996, 273, 1660], se ha descrito la estructura tridimensional de COX-2, lo cual permite comparar similitudes y diferencias entre ambas isoformas y por consiguiente estudiar nuevos fármacos que inhiban selectivamente la COX-2. Las estructuras de COX-1 y COX-2 muestran que los sitios donde los agentes antiinflamatorios se unen con las enzimas son muy semejantes pero, como mínimo, existe la diferencia de un importante aminoácido. Una voluminosa isoleucina presente en el sitio activo de COX-1 es reemplazada por una valina en COX-2. La isoleucina bloquea la cavidad lateral que queda separada del centro de enlace principal de ambas isoenzimas. La cavidad bloqueada de COX-1 no impide la unión de los AINES clásicos, pero un inhibidor que necesite el punto de apoyo extra que proporciona la cavidad lateral se enlazará más fácilmente con COX-2 que con COX-1. Por consiguiente, un modelo de antiinflamatorios de nueva generación los inhibidores son ciclooxigenasa que tengan gran preferencia por la cavidad lateral de COX-2.

10

15

En la bibliografía química se han descrito derivados de heterociclos aromáticos nitrogenados de cinco miembros con actividad inhibidora de COX-2. Dentro de estos derivados de azoles se incluyen pirroles [W.W. Wilkerson, et al, J. Med. Chem., 1994, 37, 988; W.W. Wilkerson, et al, J. Med. Chem., 1995, 38, 3895; I.K. Khanna, et al, J. Med. Chem., 1997, 40, 1619], pirazoles [T.D. Penning, et al, J. Med. Chem., 1997, 40, 1347; K. Tsuji, et al, Chem. Pharm. Bull., 1997, 45, 987; K. Tsuji, et al, Chem. Pharm. Bull., 1997, 45, 1475], o imidazoles [Khanna, et al, J. Med. Chem., 1997, 40, 1634].

Nosotros hemos descubierto ahora que los nuevos compuestos derivados de pirazolinas de fórmula general (I) presentan unas interesantes propiedades biológicas y que los hacen especialmente útiles para su utilización en terapéutica humana y/o veterinaria. Los compuestos objeto de esta invención son útiles como agentes con actividad antiinflamatoria y en otras enfermedades en las que interviene la ciclooxigenasa-2, sin que presenten la toxicidad gástrica y renal de los clásicos AINES.

Descripción detallada de la invención

20

25

30

La presente invención proporciona nuevas pirazolinas que inhiben la enzima ciclooxigenasa-2, con aplicación en Medicina humana y/o veterinaria como antiinflamatorios y en otras enfermedades en las que interviene la ciclooxigenasa-2, y que presentan baja o nula toxicidad gástrica y renal, tratándose por tanto de antiinflamatorios con mejor perfil de seguridad. Los nuevos compuestos objeto de la presente invención son derivados de Δ^2 -pirazolinas, también conocidas como 4,5-dihidro-1H-pirazoles, tratándose por tanto de heterociclos nitrogenados no aromáticos. Por consiguiente los anillos de pirazolinas no son planos a diferencia de los azoles previamente descritos. Los compuestos objeto de la presente invención responden a la fórmula general (1)

15

20

25

30

en la cual

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o ciano,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

(I)

R₃, R₄, R₇ y R₈ , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

R₅ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R₆ representa un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

R₆ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R₅ representa un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo.

Para el caso en el que R, representa un grupo metilo

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R₃ y R₈ , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, o trifluorometilo,

R₄ representa un átomo de hidrógeno, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

10

15

20

25

30

 $R_{\rm 5}$ representa un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que $R_{\rm 6}$ representa un grupo metilsulfonilo o aminosulfonilo,

R₆ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R₅ representa un grupo metilsulfonilo o aminosulfonilo, y

R₇ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi.

Los nuevos compuestos de fórmula general (I) tienen un átomo de asimétrico рог lo tanto pueden ser preparados carbono enantioméricamente puros o como racematos. Los racematos de los compuestos (I) pueden ser resueltos en sus isómeros ópticos por métodos convencionales, como por ejemplo separación mediante cromatografía de fase estacionaria quiral o por cristalización fraccionada de sus sales diastereoisómeras, las cuales pueden prepararse por reacción de los compuestos (I) con ácidos enantioméricamente puros. Asímismo, también pueden obtenerse por síntesis enantioselectiva utilizando precursores quirales enantioméricamente puros.

La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico, etc. y con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, p-toluensulfónico, metanosulfónico, canfosulfónico, etc.

Los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden utilizarse en mamíferos, incluido el hombre, como antiinflamatorios para el tratamiento de la inflamación y para el tratamiento de otros desórdenes asociados con la inflamación, tales como analgésicos para el tratamiento del dolor y migraña, o como antipiréticos en el tratamiento de la fiebre. Por ejemplo, los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden utilizarse en el tratamiento de la artritis, incluyendo pero no limitándolo al tratamiento de la artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritomatoso

10

15

20

sistémico, osteoartritis y artritis juvenil. Los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden utilizarse en el tratamiento del asma, bronquitis, transtornos menstruales, tendinitis, bursitis y diversos estados que afectan a la piel tales como psoriasis, eczema, quemaduras y dermatitis. Los nuevos derivados de fórmula general (I) también pueden utilizarse en el tratamiento de afecciones gastrointestinales tales como el síndrome de la inflamación del intestino, la enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del colon irritable y colitis ulcerosa.

Los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden prepararse, de acuerdo con la invención, según los métodos que se indican a continuación:

Método A

La obtención de los compuestos de fórmula general (I) se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula general (II)

(II)

en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y ácido carboxílico, y R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el mismo significado indicado anteriormente para la fórmula general (I), con una fenilhidrazina de fórmula general (III) en forma de base o de sal

10

15

20

25

30

(111)

en la cual R₆, R₇ y R₈ tienen el mismo significado descrito anteriormente para la fórmula general I.

La reacción se efectúa en presencia de un disolvente adecuado como, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, o mezclas de éstos u otros disolventes. La reacción transcurre en medio ácido, que puede ser orgánico como, por ejemplo, el ácido acético, o inorgánico como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, o una mezcla de ambos, o bien en un medio básico como, por ejemplo, piperidina, piperazina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico o etóxido sódico, o una mezcla de los mismos. El propio medio ácido o básico puede actuar también como disolvente. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente y los tiempos de reacción están comprendidos entre varias horas y varios días.

METODO B

La obtención de los compuestos de fórmula general (I), en la cual R₁ representa un grupo carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen el mismo significado indicado anteriormente, tiene lugar por reacción de un compuesto de fórmula general (I) en la cual R₁ representa un grupo de ácido carboxílico (COOH) y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen el mismo significado indicado anteriormente, con un reactivo adecuado para la formación del cloruro de ácido como, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y posterior

10

15

20

25

30

reacción para su esterificación con un alcohol alifático de 1 a 4 átomos de carbono en presencia de una base orgánica, tal como la trietilamina o piridina, o bien por reacción directa del ácido carboxílico con el correspondiente alcohol anhidro saturado con ácido clorhídrico gas. La reacción se efectúa en el seno del propio reactivo como disolvente o en el seno de otros disolventes adecuados como, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico o dimetoxietano. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente y los tiempos de reacción están comprendicos entre diez minutos y 24 horas.

METODO C

La obtención de los compuestos de fórmula general (I), en la cual R₁ representa un grupo carboxamida y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen el mismo significado indicado anteriormente, se efectúa por reacción de un compuesto de fórmula general (I) en la cual R₁ representa un grupo ácido carboxílico y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen el mismo significado indicado anteriormente, con un reactivo adecuado para la formación del correspondiente cloruro de ácido como, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y posterior reacción con amoniaco, que puede estar en forma de solución acuosa concentrada o disuelto en un disolvente adecuado. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico o dimetoxietano. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente y los tiempos de reacción están comprendidos entre 1 y 24 horas.

METODO D

La obtención de los compuestos de fórmula general (I), en la cual R₁ representa un grupo ciano y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen el mismo significado indicado anteriormente, se efectúa por reacción de un

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

compuesto de fórmula general (I) en la cual R₁ representa un grupo carboxamida y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen el mismo significado índicado anteriormente, con un reactivo adecuado como, por ejemplo, el complejo dimetilformamida-cloruro de tionilo o cloruro de metanosulfonilo. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, dimetilformamida o piridina. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente y los tiempos de reacción están comprendidos entre quince minutos y 24 horas.

10 METODO E

Los compuestos de fórmula general (II), intermedios para la obtención de los compuestos de fórmula general (I), son comerciales o se pueden obtener mediante diferentes métodos conocidos entre los que se encuentran:

15

20

5

METODO E-1

La obtención de los compuestos de fórmula general (II), en la cual R₁ representa un grupo mono- di- o trifluorometilo, R₂ representa un átomo de hidrógeno y R₃, R₄ y R₅ tienen el mismo significado indicado anteriormente para los compuestos de fórmula general (I), se efectúa por reacción de un benzaldehido de fórmula general (IV)

25

(IV)

en la cual R₃, R₄ y R₅ tienen el mismo significado indicado anteriormente para la fórmula general (I), con cloruro de N-fenil(mono, di o trifluoro)acetimidoilo en presencia de un fosfonato de dialquilo, tal como fosfonato de dietilmetilo, y una base orgánica fuerte, tal como LDA (diisopropilamiduro de litio), o por reacción de Wittig con mono-, di- o trifluoroacetilmetilentrifenilfosforano y una base tal como carbonato sódico o carbonato potásico. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo o benceno, o un éter tal como tetrahidrofurano, éter etílico, dimetoxietano o dioxano. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre -70°C y la temperatura de reflujo del disolvente, y los tiempos de reacción están comprendicos entre quince minutos y veinte horas.

METODO E-2 La obtención de los compuestos de fórmula general (II), en la cual R_1 representa un grupo metilo o trifluorometilo, R_2 representa un grupo metilo y R_3 , R_4 y R_5 tienen el mismo significado indicado anteriormente para los compuestos de fórmula general (I), se efectúa por reacción de un compuesto de fórmula general (V)

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

WO 99/62884 PCT/ES99/00156

(V)

en la cual R₂ representa un grupo metilo y R₃, R₄ y R₅ tienen el mismo significado indicado anteriormente para los compuestos de fórmula general (I), con anhídrido mono-, di- o trifluoroacético en presencia del complejo sulfuro de dimetilo-trifluoruro de boro. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono o éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico o dimetoxietano. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre -70°C y la temperatura de reflujo del disolvente, y los tiempos de reacción están comprendidos entre veinte minutos y veinte horas.

METODO E-3

5

10

15

20

25

La obtención de los compuestos de fórmula general (II), en la cual R_1 representa un grupo metilo o trifluorometilo, R_2 representa un átomo de hidrógeno y R_3 , R_4 y R_5 tienen el mismo significado indicado anteriormente para los compuestos de fórmula general (I), se lleva a cabo por diferentes procedimientos entre los cuales se encuentran, por ejemplo, la reacción de Claisen-Schmidt entre un benzaldehido de fórmula general (IV) y acetona o 1,1,1,-trifluoroacetona en presencia de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico o bien ácido acético y piperidina; reacción de Wittig-Horner entre un benzaldehido de fórmula general (IV) y un fosfonato de 2-oxo-alquilo en presencía de una solución acuosa de una base como, por ejemplo, carbonato potásico o bicarbonato potásico; la reacción de un benzaldehido de fórmula general (IV) con α , α -bis(trimetilsilil)-t-butilcetimina en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, dibromuro de zinc o por reacción de un compuesto de fórmula general (VI)

15

25

30

(VI)

en la cual R₃, R₄ y R₅ tienen el mismo significado descrito anteriormente 10 para la fórmula general (I), con trimetilaluminio en presencia de tricloruro de aluminio.

La reacción se efectúa en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, un alcohol tal como metanol o etanol, un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano, un éter tal como tetrahidrofurano, éter etílico, dioxano o dimetoxietano, agua o una mezcla de los mismos. La temperatura de la reacción puede oscilar desde -60°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente y los tiempos de reacción pueden oscilar desde dos horas hasta varios días.

20 METODO E-4

La obtención de los compuestos de fórmula general (II), en la cual R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno y R_3 , R_4 y R_5 tienen el mismo significado indicado anteriormente para los compuestos de fórmula general (I), se lleva a cabo por diferentes procedimientos entre los cuales se encuentran, por ejemplo, reacción de Wittig-Horner con un benzaldehido de fórmula general IV y posterior reducción del ester α,β -insaturado obtenido con un hidruro metálico tal como hidruro de diisobutilaluminio (Dibal); por reacción de un benzaldehido de fórmula general IV con α,α -bis(trimetilsilil)-t-butilacetaldimina en presencia de un ácido de Lewis tal como dibromuro de zinc o por condensación de un benzaldehido de fórmula general IV con acetaldehido en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico.

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

10

15

20

25

30

METODO F

La obtención de los compuestos de fórmula general (I), en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 y R_8 tienen el mismo significado indicado anteriormente y R_5 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R_6 representa un grupo acetilaminosulfonilo, o bien R_6 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R_5 representa un grupo acetilaminosulfonilo,

se efectúa por reacción de un compuesto de fórmula general (I) en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 y R_8 tienen el mismo significado indicado anteriormente y R_5 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R_6 representa un grupo aminosulfonilo, o bien R_6 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R_5 representa un grupo aminosulfonilo,

con un reactivo adecuado como, por ejemplo, cloruro de acetilo o anhídrido acético. La reacción se efectúa en ausencia de disolvente o en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, dimetilformamida o piridina. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo y los tiempos de reacción están comprendidos entre quince minutos y 24 horas.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales fisiológicamente aceptables. La invención también se refiere al empleo de un compuesto de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente aceptables en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la inflamación y/o para el tratamiento de otros trastornos asociados con la inflamación. En los ejemplos siguientes se indica la preparación de nuevos

WO 99/62884

compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también algunas formas de empleo típicas para los diferentes campos de aplicación, así como fórmulas galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención. Los ejemplos que se indican a continuación, dados a simple título de ilustración, no deben de ningún modo limitar la extensión de la invención.

<u>Ejemplo 1 (entrada 1 de las Tablas</u>).- 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol

10

5

15

Preparación de (*E*)-1,1,1-trifluoro-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (Método E-1)

20

25

30

En un matraz con atmósfera seca inerte se introducen 15 ml de THF anhidro y se enfría a -70°C. Se añade solución de LDA 2M en THF-hexano (5 ml, 10 mmoles) y fosfonato de dietilmetilo (0,75 ml, 5 mmoles) disuelto en 5 ml de THF y se agita durante 30 minutos. A continuación se adiciona, gota a gota, cloruro de N-feniltrifluoroacetimidoilo (1,04 g, 5 mmoles) (preparado según Tamura, K.; Mizukami, H. et al.; J. Org. Chem., 1993, <u>58</u>, 32-35) y se continúa la agitación en las mismas condiciones durante 1 hora. Se añade p-tolualdehido (0,6 g, 5 mmoles), se quita el baño frío y se deja agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añaden 10 ml de HCl 2N y se continúa agitando durante 4 horas. Se elimina el THF al rotavapor, se extrae con éter etílico (3x20 ml) y la reunión de los extractos orgánicos se lava con solución de bicarbonato sódico 5% y con solución saturada de cloruro sódico hasta tener pH≈6. Se seca con sulfato sódico

15

25

anhidro y se evapora. El aceite crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice a presión (eluyente: AcOEt-Eter de petróleo 1:9) obteniéndose la (*E*)- 1,1,1-trifluoro-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (0,8 g, rendimiento: 75%) en forma de aceite claro.

IR (película, cm⁻¹): 1715, 1601, 1201, 1183, 1145, 1056, 811, 703 1 H-RMN (CDCl₃): δ 2,4 (s, 3H); 6,97 (d, J=18Hz, 1H); 7,25 (d, J=9Hz, 2H); 7,54 (d, J=9Hz, 2H); 7,95 (d, J=18Hz, 1H).

Cromatografía de capa fina (CCF) (Eter de petróleo): Rf=0,16

10 Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (METODO A)

Una solución de clorhidrato de 4-(aminosulfonil)fenilhidrazina (0,82 g, 3,69 mmoles) y (*E*)-1,1,1-trifluoro-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (0,79 g, 3,69 mmoles) en 15 ml de ácido acético se refluye durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría, se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La solución orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad a vacío. El crudo así obtenido se cristaliza de EtOH-Eter de petróleo y se obtiene 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (0,65 g, rendimiento:

20 45%). p.f. = 140-3°C.

7,70 (d, J=9,3 Hz, 2H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097. 1 H-RMN (CDCl₃): δ 2,34 (s, 3H); 2,99-3,06 (dd, J=6,9 y 14 Hz; 1H); 3,66-3,73 (dd, J=12,6 y 14 Hz, 1H); 4,69 (s ancho, 2H); 5,38-5,45 (dd, J=6,9 y 12,6 Hz, 1H); 7,04-7,11 (2d, J=8,1 y 9,3 Hz, 4H); 7,17 (d, J=8,1 Hz, 2H);

¹³C-RMN (CDCl₃): 20,9; 41,2; 64,5; 113,4; 120,5 (q, J=268 Hz); 125,3; 127,6; 130,1; 133,2; 136,7; 138,3; 138,8 (q, J=38 Hz); 146,0. CCF (AcOEt): Rf=0,89

30 <u>Ejemplo 2. (entrada 2 de las Tablas</u>)1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-5-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol

Preparación de (E)-1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-3-buten-2-ona (METODO E-2) A una solución de sulfuro de dimetilo-trifluoruro de boro (3,9 g, 30 mmoles) en 75 ml de diclorometano enfriada a -60°C se le añade muy 5 lentamente anhídrido trifluoroacético (6,3 g, 30 mmoles). Se agita durante 10 minutos y se le adiciona lentamente una solución de α-metilestireno (3,54 g, 30 mmoles) en 15 ml de diclorometano, manteniendo la temperatura a -60°C. A continuación se deja subir la temperatura hasta -50°C, se mantiene durante 15 minutos, se deja subir a continuación hasta 10 0°C y se agita en estas condiciones durante 30 minutos. Se añaden 50 ml de éter etilico y 50 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico 10%. Se separan las fases y se lava la fase acuosa con más éter. La reunión de las fases etéreas se lava con aqua, se seca con sulfato sódico anhidro y se 15 evapora a seguedad en el rotavapor. El crudo así obtenido se purifica mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice a presión eluyendo con éter de petróleo. Se recuperan 2,0 g (51%) de αmetilestireno de partida no reaccionado y 2,35 g de (E)-1,1,1-trifluoro-4fenil-3-buten-2-ona (rendimiento: 75%) en forma de aceite incoloro.

20 IR (película, cm⁻¹): 1709, 1596, 1204, 1142, 1072. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,71 (s, 3H); 6,8 (s, 1H); 7,45 (m, 3H); 7,6 (m, 2H).

Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-5-metil-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol (METODO A)

En un matraz con atmósfera inerte se disuelve (E)-1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (1,75 g, 8,2 mmoles), clorhidrato de 4-

(aminosulfonil)fenilhidrazina (2 g, 9 mmoles) y piperidina (0,85 g, 10 mmoles) en 100 ml de etanol y se calienta a reflujo durante 5,5 horas. Se enfría, se elimina el solvente al rotavapor, se añade agua al residuo y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice a presión, eluyendo con AcOEt-Eter de petróleo (4:6) y se obtiene 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-5-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol en forma de sólido blanco (1,46 g, rendimiento: 47%) con un p.f.=60-6°C

IR (KBr, cm⁻¹): 3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,6 (s, 3H); 2,8 (m,1H); 3,1 (m, 1H); 4,5 (s ancho, 2H); 7,2 (m, 3H); 7,4-7,55 (m, 4H); 7,7 (d, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃): 27,6; 54,2; 63,1; 114,6; 124,0 (q, J=268 Hz); 125,6; 127,4; 127,8; 129,1; 131,0; 142,0 (q, J=38 Hz); 142,6; 147,5.

15

10

5

<u>Ejemplo 3 (entrada 3 de las Tablas)</u>.- 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol

20

25

30

Preparación de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona (Método E-3)

En un matraz se disuelve 2,4-difluorobenzaldehido (20 g, 0,14 moles), ácido acético glacial (12,2 g, 0,2 moles) y piperidina (12,2 g, 0,14 moles) en THF (300 ml). Se enfría la solución a 5-10°C y se burbujea en su interior CF₃COCH₃ (8 g, 0,07 moles). Se separa el baño frio, se aumenta la temperatura hasta temperatura ambiente y se mantiene en agitación, a

15

20

30

esta temperatura, durante 1,5 horas. Se adiciona de nuevo CF₃COCH₃ (5 g, 0,045 moles) y se deja en agitación 1,5 horas. Se añaden nuevamente 5 g y se agita durante 1,5 horas, y así sucesivamente hasta la adición total de 35 g (0,31 moles) de CF₃COCH₃. Se añade una solución de cloruro amónico al 20% (50 ml) y se elimina el disolvente a presión reducida. Se añaden 50 ml de agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, H₂SO₄ al 5%, agua y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra y se evapora. El crudo resultante se destila, obteniéndose 18,1 g de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona de p.f. 50-1°C.

10 IR (KBr, cm⁻¹): 1717, 1602, 1583, 1277, 1146, 1059, 706

¹H-RMN (CDCl₃): δ 6,9 (m, 2H); 7,05 (d, J=16 Hz, 1H); 7,6 (m, 1H); 8,0 (d, J=16 Hz, 1H).

Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (METODO A)

Una solución de clorhidrato de 4-(aminosulfonil)fenilhidrazina (47,8 g, 0,21 moles) y (*E*)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona (53,1 g del 95%, 0,21 moles) en 315 ml de ácido acético se refluye durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría, se vierte sobre agua y se filtra. Se lava con tolueno y el producto crudo así obtenido se cristaliza de isopropanol. Se obtiene 46,2 g. Las aguas madres de cristalización, una vez concentradas proporcionan otros 12,6 g de producto. En total se obtienen 58,8 g (68%) de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol de p.f. 160-2°C.

25 También se puede proceder de la siguiente manera:

En un matraz con atmósfera inerte se disuelve etóxido sódico (0,53 g, 7,72 mmoles) en 45 ml de etanol. Se añade 1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona (preparada según el método E-1) (0,913 g, 3,86 mmoles) y clorhidrato de 4-(aminosulfonil)fenilhidrazina (0,87 g, 3,87 mmoles) y se refluye durante 16 horas. Se enfría, se evapora a sequedad, se añade agua fría, se acidifica con ácido acético y se filtra el sólido precipitado. Este sólido se redisuelve en éter, se trata con C activo, se filtra

y se elimina el disolvente en el rotavapor. El residuo resultante se cristaliza de éter etílico-éter de petróleo (50:50) y se obtiene 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (1,02 g, rendimiento: 65%) en forma de sólido con p.f.= 160-2°C.

5 IR (KBr, cm⁻¹): 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,0 (dd, J=6,3 y 11,4 Hz, 1H); 3,80 (dd, J=11,4 y 12,6 Hz, 1H); 4,79 (s ancho, 2H); 5,70 (dd, J=6,3 y 12,6 Hz, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7,01-7,09 (m, 3H); 7,74 (d, J=8,7 Hz, 2H).

10

<u>Ejemplo 4 (entrada 4 de las Tablas)</u>.- 4,5-dihidro-1-(4-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (METODO A)

15

20

25

En un matraz con atmósfera inerte se disuelve (*E*)-1,1,1-trifluoro-4-(4-metilsulfonilfenil)-3-buten-2-ona (preparada según el método E-1) (1,83 g, 6,58 mmoles) y clorhidrato de 4-metilfenilhidrazina (1,04 g, 6,58 mmoles) en 50 ml de etanol, se añaden unas gotas de ácido clorhídrico y se refluye en atmósfera inerte durante 4 días. Se enfría y cristaliza el producto. Se filtra y se recristaliza de etanol. Se obtiene 4,5-dihidro-1-(4-metilfenil]-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (0,8 g, rendimiento: 32%) en forma de sólido de p.f.= 140-3°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774

30 H-RMN (CDCl₃): δ 2,2 (s, 3H); 2,9(dd, J=7,8, 17,1 Hz, 1H); 3,05(s, 3H); 3,7(dd, J=12,9, 17,1 Hz, 1H); 5,45(dd, J=7,8, 12,9 Hz, 1H); 6,8(d, J=8,4 Hz, 2H); 7(d, J=8,4 Hz, 2H); 7,45(d, J=8,4 Hz, 2H); 7,9(d, J=8,4 Hz, 2H)

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

<u>Ejemplo 5 (entrada 39 de las Tablas</u>).- 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (METODO B)

10

15

Se disuelve ácido 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*- pirazol-3-carboxílico (6,9 g, 19,3 mmoles) y cloruro de tionilo (3,5 ml, 48 mmoles) en 50 ml de tetrahidrofurano y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora a sequedad al rotavapor y el cloruro de ácido crudo así obtenido se disuelve en 150 ml de metanol en un matraz con atmósfera inerte, se le añade 8 ml (58 mmoles) de trietilamina y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade agua, se filtra el sólido y se lava con abundante agua y con metanol. Se obtiene así el éster metilico deseado (5,8 g, rendimiento: 82%) en forma de sólido color crema que tiene p.f.=155-160°C.

20

IR(KBr, cm⁻¹): 1741, 1561, 1260, 1226, 1135, 1089

¹H-RMN (CDCl₃): 2,3(s, 3H); 3(s, 3H); 3,1(dd,J=6, 18,3Hz, 1H); 3,75(dd, J=12,6, 18,3Hz, 1H); 5,4(dd, J=6, 12,6Hz, 1H); 7-7,25(m, 6H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)

25

<u>Eiemplo 6 (entrada 41 de las Tablas</u>).- Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (METODO C)

10

15

20

Se disuelve ácido 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (3,7 g, 10,3 mmoles) y cloruro de tionilo (3 g, 25,8 mmoles) en 70 ml de tetrahidrofurano y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora a sequedad al rotavapor y el cloruro de ácido crudo así obtenido se disuelve en 30 ml de metanol en un balón con atmósfera inerte, se enfría a 0°C y se le añade 9 ml de solución de hidróxido amónico concentrado disueltos en 20 ml de THF. A continuación se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se elimina el disolvente al rotavapor. Se adiciona agua al residuo y se extrae con acetato de etilo, que se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo crudo así obtenido se cristaliza de acetato de etilo-éter de petróleo y se obtienen 2,6 g (rendimiento: 72%) del compuesto deseado con p.f.=210-5°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3450, 3337, 1656, 1596, 1345, 1141

 1 H-RMN (d₄-CH₃OH): δ 2,4(s,3H); 3,05(dd, J=6, 17,7Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,9, 17,7Hz, 1H); 5,6(dd, J=6, 12,9Hz, 1H); 7,2-7,3(m, 6H); 7,75(d,

25 J=8,7Hz, 2H)

<u>Ejemplo 7 (entrada 43 de las Tablas)</u>.- Preparación de 3-ciano-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metil sulfonilfenil)-1*H*-pirazol (METODO D)

10

15

En un matraz con atmósfera inerte se colocan 6,3 ml de DMF anhidra, se enfría a 0°C y se le añade lentamente 2,1 ml de cloruro de tionilo. Se agita durante 2 horas en las mismas condiciones. Se añade una solución de 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (3,8 g, 10,6 mmoles) en 30 ml de DMF y se agita durante 5 horas a 0°C y, a continuación, 16 horas a temperatura ambiente. Se vierte sobre hielo y se filtra el sólido precipitado. Se obtienen 3,35 g (rendimiento: 93%) del producto crudo que se cristaliza de acetato de etilo dando un sólido amarillo con un p.f.=162-4°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2220, 1593, 1500, 1389, 1296, 1143 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,3(s, 3H); 3-3,1(s+dd, 4H); 3,75(dd, J=12,6, 18Hz, 1H); 5,5(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 7-7,2(m, 6H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)

20

25

<u>Ejemplo 8 (entrada 64 de las Tablas)</u>.- 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (METODO F)

Se calienta a reflujo durante 2 horas 0,58 g (1,43 mmoles) de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol

10

15

20

y 2 ml de cloruro de acetilo. Se enfría, se evapora a sequedad a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en AcOEt, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. Se obtiene 0,49 g (76%) de 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol en forma de sólido blanco con p.f.=172-4°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3302, 1723, 1593, 1506, 1337, 1165

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,0 (s, 3H); 3,0 (dd, J=6,6, 18,0Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,9, 18,0Hz, 1H); 5,7(dd, J=6,6, 12,9Hz, 1H); 6,9 (m, 2H); 7,05 (m+d, 3H); 7,85 (d, J=8,7Hz, 2H); 8,1 (s, 1H)

Ejemplos 9 y 10 (entradas 75 y 76 de las Tablas).- (+)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol y (-)-1-(4-amino sulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol

La mezcla racémica (±)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol se resuelve en sus enantiómeros por cromatografía líquida de alta resolución utilizando una columna CHIRALPAK AS de 10μ de tamaño de partícula y dimensiones de 25 x 2 cm (Daicel), fase móvil 0,1% de dietilamina en metanol y flujo de 8 ml/min. Con un tiempo de retención de 7,4 minutos se obtiene (+)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol como un sólido blanco de p.f.: 173-4°C; pureza enantiomérica 99,9 %;

[α]_D=+183,9 (c=1 CH₃OH). Con un tiempo de retención de 9,2 minutos se obtiene (-)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol como un sólido blanco de p.f.: 173-4°C; pureza enantiomérica >99,9%; [α]_D=-189,4 (c=1 CH₃OH).

Por el mismo procedimiento se obtienen los ejemplos correspondientes a las entradas 77 y 78 de las tablas

En la Tabla 1 se muestran algunos ejemplos que responden a la fórmula general (I) y en la Tabla 2 se indican los datos para la identificación de estos compuestos. Los ejemplos 1-36, 44-63 y 65-74 se han preparado según el método A, los ejemplos 37-39 según el método B, los ejemplos 40-42 según el método C, el ejemplo 64 según el método F y los compuestos enantiómericamente puros 75-78 por resolución de su mezcla racémica.

15

10

Tabla 1

20

Ejemplo	R,	R ₂	R_3	R₄	R₅	R ₆	R ₇	R ₈
1	CF ₃	Н	Н	Н	CH ₃	SO₂NH₂	Н	Н
2	CF₃	CH ₃	H	Η	Н	SO₂NH₂	Н	Н
3	CF₃	Н	F	Н	F	SO ₂ NH ₂	Н	Н
4	CF₃	Н	Н	H	SO ₂ CH ₃	CH₃	H	Н
5	CF ₃	Н	H	Н	Н	SO₂NH₂	Ι	Н

6	CF ₃	Н	Н	Н	Н	SO ₂ CH ₃	Н	Н
7	CF ₃	Н	Н	Н	CH ₃	SO ₂ CH ₃	Н	Н
8	CF ₃	Н	Н	Н	F	SO ₂ NH ₂	Н	Н
9	CF ₃	Н	Н	Н	F	SO ₂ CH ₃	Н	Н
10	CF ₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	F	Н	Н
11	CF ₃	Н	Н	F	F	SO ₂ NH ₂	Н	Н
12	CF ₃	Н	CI	Н	CI	SO ₂ CH ₃	Н	Н
13	CF ₃	Н	CI	Н	CI	SO ₂ NH ₂	Н	Н
14	CF ₃	Н	CH ₃	Н	Н	SO ₂ NH ₂	Н	Н
15	CF ₃	Н	Н	CH₃	Н	SO ₂ NH ₂	Н	Н
16	CF ₃	Н	F	Н	Н	SO ₂ NH ₂	Н	Н
17	CF ₃	Н	F	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н
18	CF ₃	Н	Н	F	Н	SO ₂ NH ₂	Н	Н
19	CF ₃	Н	Н	F	Н	SO₂CH₃	Н	Н
20	CF ₃	Н	Н	Н	OCH₃	SO₂NH₂	Н	Н
21	CF ₃	Н	Н	CI	F	SO ₂ NH ₂	Н	Н
22	CF ₃	Н	Н	Н	OCF ₃	SO ₂ NH ₂	Н	Н
23	CF ₃	Н	F	F	Н	SO₂NH₂	Н	Н
24	CF ₃	Н	CH₃	Н	CH₃	SO₂NH₂	Н	Н
25	CF ₃	Н	Н	F	F	SO₂CH₃	Н	Н
26	CH ₃	Н	Н	Н	F	SO ₂ NH ₂	Н	Н
27	CH₃	Н	Н	Н	F	SO₂CH₃	Н	Н
28	CH ₃	Н	Н	Н	CH ₃	SO ₂ NH ₂	Н	Н
29	CH ₃	Н	Н	Н	CH ₃	SO₂CH₃	Н	Н
30	CH₃	Η	Н	Н	CF ₃	SO₂NH₂	Н	Н
31	Н	Н	Н	Н	Н	SO ₂ NH ₂	Н	Н
32	Н	Н	Н	Н	Н	SO ₂ CH ₃	Н	Н
33	CH ₃	Н	Н	Н	CF ₃	SO₂CH₃	Н	Н
34	CO₂H	Н	Н	Н	CH₃	SO₂NH₂	Н	Н
35	CO₂H	Н	Н	Н	Н	SO ₂ NH ₂	Н	H
36	CO₂H	Н	Н	Н	CH ₃	SO₂CH₃	Н	H
37	CO ₂ CH ₃	Н	·H	Н	CH ₃	SO₂NH₂	Н	Н
	·	• • • • •					1	<u> </u>

38	CO ₂ CH ₃	Н	Н	Н	Н	SO ₂ NH ₂	Н	Н
39	CO ₂ CH ₃	Н	Н	Н	CH₃	SO ₂ CH ₃	Н	Н
40	CONH ₂	Ι	Н	Н	Н	SO ₂ NH ₂	Н	H
41	CONH ₂	Н	Н	Н	CH ₃	SO ₂ NH ₂	Н	Н
42	CONH ₂	Н	Н	Н	CH₃	SO₂CH₃	Н	Н
43	CN	Н	Н	Н	CH₃	SO₂CH₃	Н	Н
44	CF₃	Н	Н	CH₃	CH ₃	SO ₂ NH ₂	Н	Н
45	CF ₃	Н	Н	CH₃	OCH ₃	SO₂NH₂	Н	Н
46	CF ₃	Н	H	F	OCH₃	SO ₂ NH ₂	H	Н
47	CF₃	Н	F	Н	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	Н	Н

Tabla 1 (continuación)

					,			
48	CF ₃	Н	OCH ₃	Н	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	Н	Н
49	CF ₃	Н	OCH ₃	Н	F	SO ₂ NH ₂	Н	Н
50	CHF ₂	Н	CH₃	Н	CH₃	SO ₂ NH ₂	Н	H
51	CF ₃	Н	F	F	F	SO ₂ NH ₂	Н	Н
52	CF₃	Н	CI	Н	F	SO₂NH₂	Н	Н
53	CF ₃	Н	F	Н	CF ₃	SO₂NH₂	Н	Н
54	CF₃	Н	CF₃	Н	CF ₃	SO₂NH₂	Н	Н
55	CF ₃	Н	CH₃	F	Н	SO ₂ NH ₂	Н	Н
56	CF₃	Н	CH₃	Н	OCH₃	SO ₂ NH ₂	Н	Н
57	CHF ₂	Н	F	Н	F	SO ₂ NH ₂	Н	Н
58	CF ₃	Н	CF ₃	Н	F	SO ₂ NH ₂	Н	Н
59	CF ₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	F	Н	F
60	CF₃	Н	CI	Н	Н	SO ₂ NH ₂	Н	Н
61	CF₃	Н	F	Н	Cl	SO ₂ NH ₂	Н	Н
62	CF ₃	Н	CH₃	Н	F	SO ₂ NH ₂	Н	Н
63	CF ₃	H	F	Н	CH₃	SO ₂ NH ₂	Н	Н
64	CF₃	H	F	Н	F	SO₂NHAc	Н	Н
65	CF₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	CI	Н	Н
66	CF₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н	Н
67	CF₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н	F
68	CF₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Cl	Н	CH ₃
69	CF₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	F	Н
70	CF₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	CH ₃	Н
71	CF ₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	CH ₃	Н	CH ₃
72	CF ₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н	CI
73	CF ₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н	CH ₃
74	CF ₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	CI	Н	CI
***************************************			·			·		

Tabla 1 (continuación)

Ejemplo	R₁	R ₂	R ₃	R₄	R₅	R_{6}	R,	R ₈	Pureza Enantio- mérica %	Rotación Específica $\left[lpha ight] _{\mathrm{D}}$
75	CF₃	Н	F	Н	F	SO₂NH₂	Н	Н	>99	+183,9 (c=1 ; CH ₃ OH)
76	CF ₃	Η	F	Н	F	SO₂NH₂	Н	Н	>99	-189,4 (c=1 ; CH ₃ OH)
77	CF₃	Н	Н	I	SO₂CH₃	F	Н	Н	>99	+181,2 (c=1; CH ₃ OH)
78	CF ₃	Н	Н	Η	SO₂CH₃	F	Н	H	>99	-183,4 (c=1 ; CH ₃ OH)
79	CF₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н	CF₃		·

Tabla 2

Pilo	Ejem	p.f.	IR (KBr)	¹ H-RMN (CDCl ₃)
1 140-3 3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097 2 60-6 3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703 3 160-2 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067 4 140-3 1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774 5 156-7 3350, 3269, 1596, 1315 188, 1142, 1101 6 137-40 1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771 7 115-19 1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775 8 154-6 3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740 9 121-22 1592, 1509, 1148, 740 9 121-22 1592, 1509, 1148, 1120, 774 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1303, 200 11 188, 775 12 198- 1596, 1320, 1303, 200 11 188, 775 12 198- 1596, 1320, 1303, 200 11 188, 775 1188, 775 1188, 775 1188, 775 1188, 775 1188, 775 1189- 1596, 1320, 1303, 200 1138, 775 1286, 1326, 1394, 128, 138, 136, 139, 136, 139, 137, 7(d,J=9Hz,ZH); 3, 7(d,J=9Hz,ZH); 7, 7(d,J=9Hz,ZH); 7, 7(d,J=9Hz,ZH); 7, 7(d,J=9Hz,ZH); 7, 7(d,J=9Hz,ZH); 7, 7(d,J=9Hz,ZH); 7, 7(d,J=6,Hz,ZH); 7, 7(d,J=6,H	1	1 .		,
1326, 1170, 1139, 1120, 1097			 	
1120, 1097	1 '	170-5		J=12.6, 14Hz.1H); 4.7(s ancho 2H); 5.4(dd
7.2(d,J=8,1Hz,ZH); 7.7(d,J=9,3Hz,ZH) 7.2(d,J=8,1Hz,ZH); 7.7(d,J=9,3Hz,ZH) 1.6(s,3H); 2.8(m,1H); 3.1(m,1H); 4.5(s ancho, 2H); 7.7(d,ZH) 1.6(s,3H); 2.8(m,1H); 3.1(m,1H); 4.5(s ancho, 2H); 7.7(d,ZH) 1.6(s,3H); 2.8(m,1H); 3.1(m,1H); 4.5(s ancho, 2H); 5.7(d,ZH) 1.6(s,3H); 2.8(s,3H); 3.8(d,J=11,4, 12,6Hz,1H); 3.8(d,J=11,4, 12,6Hz,1H); 6.8-6.95(m,ZH); 7.7(1,M,3H); 7.7(1,J=8,7Hz,ZH) 1.7(d,J=8,7Hz,ZH); 7.7(d,J=8,77,1Hz,1H); 3.5(3d,J=18, 1131, 1060, 774 1.7(d,J=8,7Hz,ZH); 7.7(d,J=8,4Hz,ZH); 7.7(d,J=8,4Hz,ZH); 7.7(d,J=8,4Hz,ZH); 7.7(d,J=8,4Hz,ZH); 7.7(d,J=8,4Hz,ZH); 7.7(d,J=8,4Hz,ZH); 7.7(d,J=8,4Hz,ZH); 7.7(d,J=8,4Hz,ZH); 7.7(d,J=9Hz,ZH); 7.7(d,J=8,1Hz,H); 3.7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 3.7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 3.7(dd,J=12,6, 12,6Hz,1H); 7.7(d,J=9Hz,ZH); 7.7(d,J=8,1Hz,1H); 3.7(dd,J=12,6, 12,6Hz,1H); 7.7(d,J=8,1Hz,1H); 3.7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 3.7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 7.7(d,J=9Hz,ZH); 7.7(d,J=9Hz,ZH); 7.7(d,J=9Hz,ZH); 7.7(d,J=8,1Hz,1H); 7.7(d,J=8,1Hz,1H); 7.7(d,J=9Hz,ZH); 7.7(d,J=8,1Hz,1H); 7.7(d,J=9Hz,ZH); 7.7(d,J=9Hz,ZH				J=6,9, 12,6Hz,1H); 7,1(2d, J=8,1, 9,3Hz,4H);
2 60-6 3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703 3 160-2 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067 4 140-3 1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774 5 156-7 3350,3269,1596,1315 1188, 1142,1101 6 137-40 1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771 7 115-19 1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775 8 154-6 3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 1120, 774 1 153-5 1594, 130, 1148, 1120, 774 1 153-5 1594, 1333, 1155, 1133, 1061, 827 1 153-5 3318, 3250, 1596, 1303, 1138, 775 1 1595, 1320, 1130, 1148, 1133, 1061, 827 1 1596, 1320, 1303, 1303, 130(3,3H); 3,0(3,3H); 3,7(3d,J=12,6, 18Hz,1H); 3,7(3d,J=12,			1120, 1097	7,2(d,J=8,1Hz,2H); 7,7(d,J=9,3Hz,2H)
1099, 703 3 160-2 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067 12,6Hz, 1H); 4,8[s ancho, 2H); 5,7[dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 4,8[s ancho, 2H); 5,7[dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 6,8-6,95(m, 2H); 7-7,1(m, 3H); 7,7[d, J=8,7Hz, 2H) 1311, 1060, 774 2,2(s,3H); 2,9[dd, J=7,8, 17, 1Hz, 1H); 3(s,3H); 3,7[dd, J=12,9, 17, 1Hz, 1H); 3(s,3H); 3,04[dd, J=6,6, 18Hz, 1H); 3,7[dd, J=12,9, 18 Hz, 1H); 4,8[s,2H); 7,6[d,J=8,4Hz, 2H); 7,0[d,J=8,4Hz, 2H) 7,0[d,J=9Hz,2H); 7,0[d,J=9Hz,2H]; 7,0[d,J=9Hz,2	2	60-6	3384, 3266, 1593,	1,6(s,3H); 2,8(m,1H); 3,1(m,1H); 4,5(s ancho,
1099, 703 1099, 703 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067 126Hz, 1H); 4,8(s,ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,6Hz, 1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) 2,2(s,3H); 2,9(d,J=8,7,1Hz,1H); 3,5(3,H); 3,7(dd,J=12,9, 17,1Hz,1H); 3,5(3,Hz,2H); 7,4(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=9,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,9(d,J=9,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=9,Hz,2H); 7,9(d			1498, 1327, 1151,	2H); 7,2(m, 3H); 7,4-7,55(m, 4H); 7,7(d,2H)
3			1099, 703	
1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067		400.0		2/44 1-6 2 44 415 410 0 0/114 44
1179, 1099, 1067 12,6Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) 1131, 1060, 774 1148, 1142, 1101 1188, 1142, 1101 1188, 1142, 1101 1188, 1142, 1101 1188, 1142, 1101 1188, 1142, 1101 1188, 1142, 1101 1188, 1142, 1101 1189, 1148, 1149, 1148, 1149, 11	3	160-2		3(00,J=0,3, 11,4HZ,1H); 3,8(00,J=11,4,
4 140-3 1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774 2,2(s,3H); 2,9(dd,J=7,8, 17,1Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,9, 17,1Hz,1H); 5,45(dd,J=8,4Hz,2H); 7(d,J=8,4Hz,2H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,45(d,J=6,6,12,9Hz,1H); 7,0(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=6,6Hz,2H); 7,3(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=6,6Hz,2H); 7,3(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 6 137-40 1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771 3,0(s,3H); 3,06(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,75(dd,J=12,8, 18,1H); 5,45(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=7,8Hz,2H); 7,4(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 7 115-19 1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775 3,3(3,3H); 3,06(3,H); 3,05(3d,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,1(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=	1		•	12,012, 117, 4,0(\$ and 10,2H), 5,7(00,J=0,3,
140-3			1179, 1099, 1067	
1131, 1060, 774 3,7(dd,=12.9, 17, 1Hz, 1H); 5,45(dd,J=7,8, 12,9Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 7(d,J=8,4Hz,2H); 7(d,J=8,4Hz,2H); 7,4(d,J=8,4Hz,2H); 7,4(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=9,4z,2H); 7,9(d,J=8,14,3H;2,1H); 3,7(dd,J=12,6, 19,1H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6,12,6,12,6,12,6,12,6,12,6,12,6,	4	140-3	1516, 1310, 1148,	
12,9Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 7(d,J=8,4Hz,2H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,0(d,J=9Hz,2H); 7,0(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=6,6Hz,2H); 7,0(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=6,6Hz,2H); 7,3(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=6,6Hz,2H); 7,0(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=6,6Hz,2H); 7,0(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=7,8Hz,2H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=7,8Hz,2H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=7,8Hz,2H); 7,4(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=8,1Hz,1H); 7,1(d,J=8,1Hz,2H); 7,1(d,J=8,1Hz,2H); 7,1(d,J=8,1Hz,2H); 7,1(d,J=8,1Hz,2H); 7,1(d,J=8,1Hz,2H); 7,1(d,J=9Hz,2H); 7,1(m,4H); 7,2(m,2H); 7,1(d,J=9Hz,2H); 7,1(m,4H); 7,2(m,2H); 7,1(d,J=9Hz,2H); 7,1(m,4Hz,1Hz,1Hz,1Hz,1Hz,1Hz,1Hz,1Hz,1Hz,1Hz,1				
5 156-7 3350,3269,1596,1315 1188, 1142,1101 3,04(dd, J=6,6, 18Hz,1H); 3,7(dd, J=12,9, 18 Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,45(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 7,0(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=6Hz,2H) 137-40 1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771 3,0(s,3H); 3,06(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,75(dd, J=12,8, 18,1H); 5,45(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,05(d,J=12,6, 19,1H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 7,1(2d,J=8,1, 8,7Hz,4H); 7,2(d,J=8,1, 11,2H); 7,1(d,J=8,1Hz,2H) 8 154-6 3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740 3,0(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 7,1(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 9 121-22 1592, 1509, 1148, 1120, 774 3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 17,4Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 7,2(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 10 103-5 1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827 3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 17,4Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,1Hz,1H); 7,0(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 3(dd,J=6,9, 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18Hz,1H); 7,0(m,4H); 7,4(m,4H); 7,5(d,J=6,41z,2H); 7,95(d,J=8,4Hz,1H); 7,0(m,4H); 7,2(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 12 198- 1596, 1320, 1303, 1138, 775 3(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,0(d,J=9Hz,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1382, 1111, 111, 111, 111, 111, 111, 111,			1101, 1000, 171	12,9Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 7(d,J=8,4Hz,
1188, 1142,1101				2H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H)
7,0(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=6,6Hz,2H); 7,3(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 7,3(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 3,0(s,3H); 3,06(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,75(dd,J=1282, 1148, 771 3,0(s,3H); 3,06(dd,J=6,6, 126Hz,1H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=7,8Hz,2H); 7,4(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 7 115-19 1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775 1133, 825, 775 154-6 3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740 3,0(d,J=6,6, 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 7,1(d,J=8,14,2H); 7,2(d,J=8,14,2H); 7,1(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 9 121-22 1592, 1509, 1148, 1120, 774 10 103-5 1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827 10 103-5 1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 11 153-5 3425, 3275, 1594, 1138, 775 11 153-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825	5	156-7		
7,3(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 7,3(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 3,0(s,3H); 3,06(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,75(dd, J=12,8, 18,1H); 5,45(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,0fd,J=9Hz,2H) 7 115-19 1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775 8 154-6 3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740 9 121-22 1592, 1509, 1148, 1120, 774 10 103-5 1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 11 153-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825 11 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825			1188, 1142,1101	
6 137-40 1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771 3,0(s,3H); 3,06(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,75(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=7,8Hz,2H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=7,8Hz,2H); 7,4(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H); 7,4(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 7 115-19 1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775 2,3(s,3H); 3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 19Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 19,1H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6 Hz,1H); 7,1(2d,J=8,1,8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H); 7,1(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 8 154-6 3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740 3,0(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6 Hz,1H); 7,1(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 9 121-22 1592, 1509, 1148, 1120, 774 3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 17,4Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18Hz,1H); 7,0(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 10 103-5 1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827 2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=6,6,9,12,61,4H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=9Hz,2H) 12 198- 1596, 1320, 1303, 1138, 775 3(dd,J=6,9,9,18,Hz,1H); 3,85(dd,J=12,6,18,Hz,1H); 7,6(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=8,1Hz,1H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=8,1Hz,1H); 7,2(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=8,1Hz,1H); 7,2(d				
1282, 1148, 771	6	137_40	1505 1333 1207	
7,05(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=7,8Hz,2H); 7,4(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 7 115-19 1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775 2,3(s,3H); 3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 19Hz,1H) 3,7(dd,J=8,1, 8,7Hz,4H); 7,2(d,J=8,1, Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) 8 154-6 3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740 3,0(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz, 1H); 4,8(s,2H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,1(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 9 121-22 1592, 1509, 1148, 1120, 774 1120, 774 1120, 774 1120, 774 1120, 774 1120, 774 1120, 774 1120, 774 1133, 1061, 827 1133, 1061,		131-40		
7,4(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 7 115-19 1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775 8 154-6 3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740 9 121-22 1592, 1509, 1148, 1120, 774 10 103-5 1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 12 198- 1596, 1320, 1303, 200 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825			1202, 1140, 111	
3,7(dd,J=12,6, 19,1H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6 Hz,1H); 7,1(2d,J=8,1, 8,7Hz,4H); 7,2(d,J=8,1 Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) 8				
Hz,1H); 7,1(2d,J=8,1, 8,7Hz,4H); 7,2(d,J=8,1 Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) 8	7	115-19	1592, 1332, 1148,	
Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) 3 3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740			1133, 825, 775	
8				
1510, 1324, 1158, 740 1131, 158, 740 1148, 120, 774 11592, 1509, 1148, 120, 774 11594, 1313, 1155, 133, 1061, 827 11595, 1323, 1135, 1066 11596, 1320, 1303, 133, 775 11596, 1320, 1303, 133, 775 11597, 1594, 1332, 1158, 1111, 825 11510, 1324, 1158, 1111, 154, 154, 154, 154, 154, 154, 15	-	151 C	2227 2254 4504	
7,1(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 9 121-22 1592, 1509, 1148, 1120, 774 3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 17,4Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=6,6 y 12,6Hz,1H); 7,0(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 10 103-5 1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827 2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4Hz,2H) 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 3,1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz,1H); 7,0(m,4H); 7,2(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 12 198- 1596, 1320, 1303, 1138, 775 2,9-3,0(dd+s,4H); 3,85(dd,J=12,6, 18,3Hz,1H); 5,8(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,0(2d,J=9Hz,2H) 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825	l °	104-0	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
9 121-22 1592, 1509, 1148, 1120, 774 3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 17,4Hz,1H); 3,7(dd, J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=6,6 y 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 10 103-5 1514, 1313, 1155, 2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4Hz,2H) 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 3(dd,J=6,9 y 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18Hz, 1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m, 1H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 12 198- 1596, 1320, 1303, 1138, 775 2,9-3,0(dd+s,4H); 3,85(dd,J=12,6, 18,3Hz, 1H); 5,8(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,0(2d,J=9Hz,2H) 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825				
1120, 774 J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=6,6 y 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 10 103-5 1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 12 198- 200 1138, 775 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825				
1H); 7,0(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 10 103-5 1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827 2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,6,17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4Hz,2H) 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 3,18,3Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18Hz, 1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m, 1H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 12 198- 1596, 1320, 1303, 29-3,0(dd+s,4H); 3,85(dd,J=12,6, 18,3Hz, 1H); 5,8(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,0(2d,J=9Hz,2H) 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825	9	121-22	· · ·	
10 103-5 1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827 2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4Hz,2H) 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 3,64,12,6Hz,14,13,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,15,14,14,14,14,14,14,14,14,14,14,14,14,14,			1120, 774	
1133, 1061, 827 12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4Hz,2H) 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 12 198- 1596, 1320, 1303, 200 1138, 775 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825	10	102 F	1544 4242 4455	
6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4 Hz,2H) 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 3(dd,J=6,9 y 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18Hz, 1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m, 1H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 12 198- 200 1138, 775 2,9-3,0(dd+s,4H); 3,85(dd,J=12,6, 18,3Hz, 1H) 5,8(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,0(2d,J=9Hz, 3H); 7,2(d,J=9Hz,1H); 7,5(s,1H); 7,8(d,J=9Hz,2H) 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825 2,95(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,8(dd,J=12,3, 18,3Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,8(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 7,0(2d,3H); 7,2(d,J=8,7Hz,1H);	10	103-5		
Hz,2H) 11 153-5 3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066 12 198- 200 1138, 775 2,9-3,0(dd+s,4H); 3,85(dd,J=12,6, 18,3Hz, 1H); 5,8(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,0(zd,J=9Hz,2H) 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825			1133, 1001, 827	
1323, 1135, 1066 14); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m, 1H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 12 198- 200 1138, 775 201 138, 775 202 13425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825 203 13425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825				
1323, 1135, 1066 14); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m, 1H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 12 198- 200 1138, 775 201 138, 775 202 13425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 1825 203 1332, 1158, 1111, 1825 204 1323, 1158, 1111, 1825 205 143-5 2,9-3,0(dd+s,4H); 3,85(dd,J=12,6, 18,3Hz, 1H); 7,0(2d,J=9Hz,3H); 7,2(d,J=9Hz,1H); 7,5(s,1H); 7,8(d,J=9Hz,2H) 13 143-5 3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 1325 2,95(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,8(dd,J=12,3, 18,3Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,8(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 7,0(2d,3H); 7,2(d,J=8,7Hz,1H);	11	153-5	3318, 3250, 1596,	
143-5 14				
200 1138, 775 5,8(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,0(2d,J=9Hz, 3H); 7,2(d,J=9Hz,1H); 7,5(s,1H); 7,8(d,J=9Hz,2H) 13 143-5 3425, 3275, 1594, 2,95(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,8(dd,J=12,3, 1332, 1158, 1111, 12,3Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,8(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 7,0(2d,3H); 7,2(d,J=8,7Hz,1H);		100		
7,2(d,J=9Hz,1H); 7,5(s,1H); 7,8(d,J=9Hz,2H) 13 143-5 3425, 3275, 1594, 2,95(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,8(dd,J=12,3, 1332, 1158, 1111, 18,3Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,8(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 7,0(2d,3H); 7,2(d,J=8,7Hz,1H);	12			
13 143-5 3425, 3275, 1594, 2,95(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,8(dd,J=12,3, 1332, 1158, 1111, 18,3Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,8(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 7,0(2d,3H); 7,2(d,J=8,7Hz,1H);		200	1138, 775	
1332, 1158, 1111, 18,3Hz ,1H); 4,8(s,2H); 5,8(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 7,0(2d,3H); 7,2(d,J=8,7Hz,1H);	12	1/2 5	2425 2275 4504	
12,3Hz,1H); 7,0(2d,3H); 7,2(d,J=8,7Hz,1H);	13	143-0	1	
			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
			825	

14 124-6		1 404 6	2070 2040 4505	[(4 DMCO) 2 4(6 2H) 2 0 (44 1 0 0 40)
11	14	124-6	3370, 3240, 1595,	(d ₆ -DMSO), 2,4(s,3H);2,9(dd,J=6,3, 18Hz,1H);
15	1		1331, 1154, 1103	
15	ľ			
1329, 1158, 1066 1339, 1158, 1066 166-8 1330, 3239, 1597, 1334, 1122, 769 17 117- 1594, 1304, 1150, 119, 77, 71, 715, 71, 71, 71, 71, 71, 71, 71, 71, 71, 71	45	105.0	2270 2265 4505	
12,6Hz,1H); 7-7,15(m,5H); 7,25(t,1H); 7,6(d,J=9Hz,2H) 16 166-8 3330, 3239, 1597, 1334, 1122, 769 17 117- 1594, 1304, 1150, 1119, 776 18 132-3 3323, 3249, 1596, 1323, 1179, 1131, 741 19 149- 1593, 1296, 1144, 965, 789 20 125-8 3336, 3254, 1593, 1329, 1156, 1112, 834 21 171-3 3376, 3239, 1593, 1500, 1328, 1153 21 171-3 3386, 3265, 1595, 1259, 1159 22 134-7 3386, 3265, 1595, 1259, 1159 23 152-4 3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831 24 158- 3361, 3270, 1593, 160 25 132-5 1595, 1325, 1281, 1135, 774 26 20-8 3329, 3215, 1593, 1500, 1328, 1155, 817 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 19 149- 1593, 1296, 1144, 965, 789 1171-3 3376, 3239, 1595, 1259, 1159 1171-3 3376, 3239, 1595, 1331, 1128, 831 1171-3 3386, 3265, 1595, 1259, 1159 27 120-3 1590, 1508, 1229, 1333, 1155, 817 28 150-6 8 3329, 3215, 1593, 1500, 1328, 1155, 1604, J=6, 6, 18Hz, 1H); 3, 8(dd,J=12,9, 12, Hz); 7, 7(d,J=8,Hz, 2H); 7,	15	125-8	1	
166-8 3330, 3239, 1597, 1305(dd,J=6,3, 17,7Hz,1H); 5,7(dd,J=12,6, 17,7Hz,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 17			1329, 1158, 1066	3,9(dd,J=12,0, 10,3H2,1H); 5,7(dd,J=6,3,
166-8				
1334, 1122, 769 177	10	100.0	0000 0000 4507	
17	16	166-8		
17			1334, 1122, 769	
121	17	447	4504 4004 4450	
18	17			
18	1	121	1119, 776	
1323, 1179, 1131, 741	10	400.0	0000 0040 4500	
12,9Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,1H); 7,05(m,4H); 7,4(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H)	18	132-3		
19			1323, 1179, 1131,	
19	1		741	
151 965, 789 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz,1H); 6,9-7,1(m,5H); 7,4(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H)	12	140		
7,4(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 7,4(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 3336, 3254, 1593, 1329, 1156, 1112, 834 21 171-3 3376, 3239, 1593, 1500, 1328, 1153 22 134-7 3386, 3265, 1595, 1259, 1159 23 152-4 3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831 24 158- 3361, 3270, 1593, 1600 1325, 1168, 1140, 821 25 132-5 1595, 1325, 1281, 135, 774 26 206-8 3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 28 3336, 3254, 1593, 1364, 3266, 18, 342, 14); 7,36(d,J=8,4Hz,2H); 7,16(d,J=8,4Hz,2H); 7,16(d,J=8,4Hz,2H); 7,16(d,J=8,7Hz,2H); 7,16(d,J=6,6,18,6Hz,1H); 6,87,0(m,4H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H); 7,16(d,J=6,6,18,6Hz,1H); 6,87,0(m,4H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H); 7,16(d,J=6,6,18,6Hz,1H); 6,87,0(m,4H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H); 7,16(d,J=6,6,18,6Hz,1H); 7,16(d,J=6,6,18,Hz,1H); 6,87,0(m,4H); 7,16(d,J=6,6,18,Hz,1H); 6,97,05(m,4H); 7,16(d,J=6,6,18,Hz,1H); 6,91,16,16,16,16,16,16,16,16,16,16,16,16,16	19	4	•	
125-8	Į.	151	965, 789	
1329, 1156, 1112, 834 ancho,2H); 5,4(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,05(d,J=8,4Hz,2H); 7,1(d,J=8,4Hz,2H); 7,1(d,J=8,4Hz,2H); 7,1(d,J=8,4Hz,2H); 3,75(dd,J=6,9,18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=6,9,18,3Hz,1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9,18,3Hz,1H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) (d _e -DMSO): 3(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 5,9(dd,J=6,12,9Hz,1H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) (3,9(d,J=12,9,18,3Hz,1H); 5,9(dd,J=6,12,9Hz,1H); 7,9(d,J=8,7Hz,2H) (3,9(d,J=12,9,18,3Hz,1H); 3,9(dd,J=12,9,18,3Hz,1H); 3,9(dd,J=6,6,12,9Hz,1H); 6,8(m,1H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) (3,9Hz,1H); 6,8(m,1H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) (3,9Hz,1H); 6,8(m,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H) (3,9Hz,1H); 6,9(d,J=6,6,112,9Hz,1H); 6,9(d,J=6,6,6,6,6) (3,9Hz,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H) (3,9Hz,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H) (3,9Hz,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H) (3,9Hz,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H) (3,9Hz,1H); 6,9(d,J=6,6,18Hz,1H); 6,9(d,J=8,4Hz,2H) (3,9Hz,1H); 6,9(d,J=8,4Hz,2H); (3,9Hz,1H); 6,9(d,J=8,4Hz,2H) (3,9Hz,1H); 6,9(d,J=8,4Hz,2H); (3,9Hz,1H); 6,9(d,J=8,4Hz,2H) (3,9Hz,1H)				
834 6,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,05(d,J=8,4Hz,2H); 7,1(d,J=8,4Hz,2H); 7,1(d,J=8,4Hz,2H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H); 7,1(d,J=8,4Hz,2H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H); 3,75(dd,J=12,6, 18,3Hz,1H); 7,7,2(m,4H); 7,7,2(m,4H); 7,7,2(m,4H); 7,7,2(m,4H); 7,7,2(m,4H); 7,7,2(m,4H); 7,7,2(m,4H); 7,1(s) ancho,2H); 7,4(s,J=8,7Hz,2H) 23	20	125-8	3336, 3254, 1593,	
7,1(d,J=8,4Hz,2H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H) 3376, 3239, 1593, 1500, 1328, 1153 1500, 1328, 1153 21 134-7 3386, 3265, 1595, 1259, 1259, 1159 22 134-7 3384, 3237, 1595, 1259, 1331, 1128, 831 23 152-4 3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831 24 158- 160 1325, 1168, 1140, 821 25 132-5 1595, 1325, 1281, 1135, 774 26 206-8 3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 28 3376, 3239, 1593, 1593, 1594, 1596, 16, 18, 18, 11, 11, 11, 11, 11, 11, 11, 11	ł		1329, 1156, 1112,	
21 171-3 3376, 3239, 1593, 1500, 1328, 1153 3(dd,J=6,9, 18,3Hz,IH); 3,75(dd,J=12,6, 18,3Hz,IH); 7-7,2(m,4H); 7-3(m,1H); 7-7(d,J=8,7Hz,2H) 22 134-7 3386, 3265, 1595, 1259, 1259, 1159 (d _e -DMSO): 3(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 5,9(dd,J=6, 12,9Hz,1H); 7,05(d,J=8,7Hz,2H) 23 152-4 3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831 334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831 35(dd,J=6,6, 18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 12,9Hz,1H); 6,8(m,1H); 7-7,2(m,4H); 7-7(d,J=7,8Hz,2H) 24 158- 132-5 1595, 1325, 1281, 135, 774 2,3(s,3H); 2,4(s,3H); 2,9(dd,J=6,9, 17,7Hz,1H); 5,6(dd,J=6,9, 12,9Hz,1H); 6,8-7,0(m,4H); 7,1(s,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H) 25 132-5 1595, 1325, 1281, 135, 774 3(s,3H); 2,9(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 6,9-7,05(m,4H); 7,2(m,1H); 7,75(d,J=9,4Hz,2H) 26 206-8 3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817 (de,DMSO): 2(s,3H); 2,65(dd,J=5,6, 20Hz,1H); 3,55(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6, 20Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H) 3,55(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6, 20Hz,1H); 3,55(dd,J=6,18,1Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=6,18,3Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=6,18,3Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12,8,1Hz,1H); 5,1(dd,J=6,12Hz,1H); 6,9(d,J=9,12,H); 5	Ì		834	
1500, 1328, 1153 18,3Hz,1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz,1H); 7-7,2(m,4H); 7,3(m,1H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) 21 134-7 3386, 3265, 1595, 1259, 1159 1259, 1159 152-4 3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831 23 152-4 3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831 24 158- 3361, 3270, 1593, 160 1325, 1168, 1140, 821 25 132-5 1595, 1325, 1281, 1135, 774 26 26 206-8 3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 28 1500, 1328, 1153 18,3Hz,1H); 4,7(s ancho,2H); 5,9(dd,J=6,9,17,7Hz,1H); 3,9(dd,J=12,9,17,7Hz,1H); 6,9-7,05(m,4H); 7,7(d,J=9,12,H); 6,9-7,05(m,4H); 7,2(m,1H); 7,75(d,J=9,12,H); 6,9-7,05(m,4H); 7,2(m,1H); 7,75(d,J=9,12,H); 15,35(dd,J=5,6,12,H); 15,45(dd,J=12,9,12,H); 6,9-7,05(m,4H); 7,2(m,1H); 7,75(d,J=9,12,H); 15,45(dd,J=12,6,20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6,12,H); 15,45(dd,J=12,6,20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6,12,H); 15,45(dd,J=12,6,20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6,12,H); 15,45(dd,J=12,6,20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6,12,H); 15,45(dd,J=6,9,13,Hz,1H); 2,95(s,3H); 2,6(dd,J=6,9,13,Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12,18,3Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12,18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6,12Hz,1H); 6,9(d,J=9,Hz,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,6(d,J=6,18,Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12,18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6,12Hz,1H); 6,9(d,J=9,Hz,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1				
12,6Hz,1H); 7-7,2(m,4H); 7,3(m,1H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H) 22	21	171-3	3376, 3239, 1593,	
7,7(d,J=8,7Hz,2H) 22 134-7 3386, 3265, 1595, 1259, 1159 23 152-4 3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831 24 158- 160 1325, 1168, 1140, 821 25 132-5 1595, 1325, 1281, 1135, 774 26 206-8 3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 28 134-7 3386, 3265, 1595, 1264, 129, 129, 129, 129, 129, 129, 129, 129	l	ł	1500, 1328, 1153	
22				· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
3,9(dd,J=12,9, 18,3Hz,1H); 5,9(dd,J=6, 12,9Hz,1H); 7,05(d,J=8,7Hz,2H); 7,1(s ancho,2H); 7,4(s,4H); 7,6(d,J=8,7Hz,2H); 3,05(dd,J=6,6, 18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8(m,1H); 7-7,2(m, 4H); 7,7(d,J=7,8Hz,2H); 2,3(s,3H); 2,4(s,3H); 2,9(dd,J=6,9, 17,7Hz,1H); 3,8(dd,J=6,9, 12,9Hz,1H); 6,9-7,0(m, 4H); 7,1(s,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H); 3,8(dd,J=6,9, 12,9Hz,1H); 6,9-7,05(m, 4H); 7,1(s,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H); 3,45(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 6,9-7,05(m, 4H); 7,2(m,1H); 7,75(d,J=9Hz,2H); 6,95(s,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H); 3,55(dd,J=12,6, 20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6, 12,6Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 3,55(dd,J=12,6, 20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6, 12,6Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 3,55(dd,J=12,6, 20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6, 12,6Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12,18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6,12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H); 3,5(dd,J=12,18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6,12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H); 3,5(dd,J=12,18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6,12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7,1(m,2H); 3,1(dd,J=6,12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7,1(m,2H); 7,1			2000 2005 4505	
12,9Hz,1H); 7,05(d,J=8,7Hz,2H); 7,1(s ancho,2H); 7,4(s,4H); 7,6(d,J=8,7Hz,2H) 23	22	134-7		
23 152-4 3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831 3,05(dd,J=6,6, 18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18,6Hz,1H); 6,8(m,1H); 7-7,2(m, 4H); 7,7(d,J=7,8Hz, 2H) 24 158- 3361, 3270, 1593, 1325, 1168, 1140, 821 25 132-5 1595, 1325, 1281, 1135, 774 26 206-8 3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 23,05(dd,J=6,18,3Hz,1H); 5,45(dd,J=12,6, 18,3Hz,1H); 5,45(dd,J=12,6, 18,4Hz,2H) 25 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 27,75(dd,J=9,4Hz,2H) 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 27,75(dd,J=9,4Hz,2H); 6,9(d,J=9,4Hz,2H); 6,9(d,J=9,4Hz,2H); 6,9(d,J=9,4Hz,2H); 6,9(d,J=6,6,4Hz,2H); 6,9(d,J=6,4Hz,2H); 6,9(d,J=6			1259, 1159	
23				
1331, 1128, 831 1331, 1128, 831 18,6Hz,1H); 4,7(s ancho, 2H); 5,7(dd, J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8(m,1H); 7-7,2(m, 4H); 7,7(d,J=7,8Hz, 2H) 24		1.50		
12,9Hz,1H); 6,8(m,1H); 7-7,2(m, 4H); 7,7(d,J=7,8Hz, 2H) 24	23	152-4		
7,7(d,J=7,8Hz, 2H) 24 158- 3361, 3270, 1593, 1325, 1168, 1140, 821 25 132-5 1595, 1325, 1281, 1135, 774 26 206-8 3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 28 158- 3361, 3270, 1593, 1590, 1508, 1293, 1141 29 159- 3361, 3270, 1593, 1593, 1593, 1590, 1508, 1293, 1141 20 159- 350, 1508, 1293, 1141 20 159- 360, 1508, 1293, 1141 21 159- 360, 1508, 1293, 1141 22 159- 360, 1508, 1293, 1141 23 159- 360, 1508, 1293, 1141 24 158- 360, 1245, 1345, 1445, 1595, 1596, 1245, 1445]		1331, 1128, 831	
24	1			,
160 1325, 1168, 1140, 821 3,8(dd, J=12,9, 17,7Hz,1H); 4,7(s ancho, 2H); 5,6(dd,J=6,9, 12,9Hz,1H); 6,8-7,0(m, 4H); 7,1(s,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H) 25 132-5 1595, 1325, 1281, 1355, 774 3(s+dd, 4H); 3,8(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 5,45(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 6,9-7,05(m, 4H); 7,2(m,1H); 7,75(d,J=9Hz,2H) 26 206-8 3329, 3215, 1593, (d ₆ -DMSO): 2(s,3H); 2,65(dd,J=5,6, 20Hz,1H); 3,55(dd,J=12,6, 20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6, 12,6Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 6,95(s,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H) 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12, 18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6, 12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);	<u> </u>	1.55	0004 0070 4500	
5,6(dd,J=6,9, 12,9Hz,1H); 6,8-7,0(m, 4H); 7,1(s,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H) 25	24		-	
7,1(s,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H) 25 132-5 1595, 1325, 1281, 1135, 774 3(s+dd, 4H); 3,8(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 5,45(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 6,9-7,05(m, 4H); 7,2(m,1H); 7,75(d,J=9Hz,2H) 26 206-8 3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817 (d ₆ -DMSO): 2(s,3H); 2,65(dd,J=5,6, 20Hz,1H); 3,55(dd,J=12,6, 20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6, 12,6Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 6,95(s,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H) 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12, 18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6, 12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);		160	1325, 1168, 1140,	
25			821	
5,45(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 6,9-7,05(m, 4H); 7,2(m,1H); 7,75(d,J=9Hz,2H) 26 206-8 3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817 (d ₆ -DMSO): 2(s,3H); 2,65(dd,J=5,6, 20Hz,1H); 3,55(dd,J=12,6, 20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6, 12,6Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 6,95(s,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H) 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12, 18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6, 12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);	<u> </u>	105 =		
7,2(m,1H); 7,75(d,J=9Hz,2H) 26 206-8 3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 28 7,2(m,1H); 7,75(d,J=9Hz,2H); 7,65(dd,J=5,6, 20Hz,1H); 3,55(dd,J=12,6, 20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6, 12,6Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 6,95(s,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H) 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 29 2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12, 18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6, 12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);	25	132-5	1595, 1325, 1281,	
26 206-8 3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817 (d ₆ -DMSO): 2(s,3H); 2,65(dd,J=5,6, 20Hz,1H); 3,55(dd,J=12,6, 20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6, 12,6Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 6,95(s,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H) 2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12, 18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6, 12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);			1135, 774	
1509, 1333, 1155, 817 3,55(dd,J=12,6, 20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6, 12,6Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 6,95(s,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H) 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12, 18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6, 12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);				
27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 12,6Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 6,95(s,2H); 7,1-7,25(m,4H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H) 27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 2,16,3Hz,1H; 5,1(dd,J=6, 12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);	26	206-8	3329, 3215, 1593,	
817			1509, 1333, 1155.	
27 120-3 1590, 1508, 1293, 1141 2,15(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6, 12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);				
1141 3,5(dd,J=12, 18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6, 12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);				
12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);	27	120-3	1590, 1508, 1293,	
12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);			1141	
7,2(m,2H); 7,6(d,J=9Hz,2H)				
	L			7,2(m,2H); 7,6(d,J=9Hz,2H)

28	195-7	3300, 3210, 1594,	(d ₄ -CH ₃ OH): 2(s,3H); 2,2(s,3H); 2,6(dd,J=5,4,
1		1509, 1330, 1157	17,7Hz,1H); 3,5(dd,J=11,7, 17,7Hz,1H);
ŀ	}	•	5,3(dd,J=5,4, 11,7Hz,1H); 6.8(d,J=8,7Hz,2H);
			6,9(s,2H); 7,1(m,4H); 7,5(d,J=8,7Hz,2H)
29	113-7	1592, 1509, 1298,	2,1(s,3H); 2,3(s,3H); 2,7(dd,J=6,3, 20Hz,1H);
		1142, 771	2,95(s,3H); 3,5(dd,J=13, 20Hz,1H);
Ì		,	5,1(dd,J=6,3, 13Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H);
}			7,1(m,4H); 7,6(d,J=9Hz,2H)
30	190-4	3344, 3263, 1596,	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,9(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 3,7(dd,
		1329, 1155, 616	J=12, 18,3Hz,1H); 5,3(dd,J=6, 12Hz,1H);
		1020, 1100, 010	7,1(m,3H); 7,4(m,5H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
31	206-8	1595, 1290, 1144,	2,9(s+dd,4H); 3,6(dd,J=12,3, 18,3Hz,1H);
		774	5,1(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 6,9(s,1H);
1			7(d,J=9Hz,2H); 7,3(m,5H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
32	197-	3320, 3250, 1594,	(d ₆ -DMSO): 2(s,3H); 2,7(dd,J=5,4, 18Hz,1H);
	202	1325, 1165	3,6(dd,J=12, 18Hz,1H); 5,5(dd,J=5,4, 12Hz,
	202	1020, 1100	1H); 6,85(d,J=8,1Hz,2H); 7(s,2H); 7,4(d,J=8,1
			Hz,2H); 7,5(d,J=8,1Hz,2H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H)
33	136-8	1595, 1512, 1325,	2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6,3, 19Hz,1H); 3(s,3H);
"	.000	1141, 771	3,5(dd,J=12,6, 19Hz,1H); 5,2(dd,J=6,3,
		1141,771	12,6Hz,1H); 6,9(d,J=8,4Hz,2H);
			7,35(d,J=8,4Hz,2H); 7,6(2d,4H)
34	172-6	3304, 3237, 1706,	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,35(s,3H); 3,05(dd,J=6,6,
		1326, 1138,	18.6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,6, 18,6Hz,1H);
		1520, 1150,	5,5(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,2(m, 6H),
			7,7(d,J=9Hz,2H)
35	157-	3247, 1700, 1595,	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H);
"	164	1333, 1150, 1098	3,9(dd,J=12,6, 18,3Hz,1H); 5,7(dd,J=6,
(104	1333, 1130, 1030	12,6Hz,1H); 7,2-7,5(m,7H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
36	202-5	1730, 1582, 1275,	(d ₆ -DMSO): 2,2(s,3H); 2,8(dd,J=6,3, 18Hz,1H);
		1206, 1134, 1087	3,05(s,3H); 3,8(dd,J=12,6, 18Hz,1H);
1		1200, 1104, 1007	5,7(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 7,2(m, 6H);
1			7,7(d,J=9Hz,2H); 13,2(s ancho, 1H)
37	192-7	3306, 3231, 1706,	2,2(s,3H); 3(dd,J=6,3,18Hz,1H); 3,2(s ancho,
		1324, 1158	2H); 3,65(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 3,8(s,3H);
		1024, 1100	5,4(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 7-7,1(m,6H);
			7,6(d,J=8,7Hz,2H)
38	84-90	3308, 3224, 1700,	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 3,9(s+dd,
	0.00	1317, 1147, 1094	4H); 5,7(dd,J=6, 12,9Hz,1H); 7,2-7,4(m, 7H);
		1317, 1147, 1054	7,75(d,J=8,7Hz,2H)
39	155-	1741, 1561, 1260,	2,3(s,3H); 3(s,3H); 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H);
-	160	1226, 1135, 1089	3,75(dd,J=12,6, 18,3Hz,1H); 5,4(dd,J=6,
	100	1220, 1100, 1009	12,6Hz,1H); 7-7,25(m,6H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
40	200-5	3431, 3285, 1647,	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 3,9
		1592, 1328, 1142	(dd,J=12,9, 18,3Hz,1H); 5,7(dd,J=6, 12,9Hz,
		1332, 1320, 1142	1H); 7,2-7,5(m, 7H); 7,75(d,J=8,7Hz,2H)
41	210-5	3450, 3337, 1656,	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,4(s,3H); 3,05(dd,J=6, 17,7Hz,1
ł ''		1596, 1345, 1141	H); 3,8(dd,J=12,9, 17,7Hz,1H); 5,6(dd,J=6,
1		1030, 1040, 1141	12,9 Hz,1H);7,2-7,3(m,6H) 7,75(d,J=8,7Hz,2H)
42	128-	3440, 3200, 1680,	2,3(s,3H); 3(s,3H); 3,1(dd,J=6,3,18,6Hz,1H);
1		1590, 1135	3,8(dd,J=12,6, 18,6Hz,1H), 5,4(dd,J=6,3,
1	132	1990, 1199	12,6Hz,1H); 5,6(s ancho,1H); 6,7(s ancho,1H);
			7-7,2(m, 6H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
{		·	
<u> </u>	l		!

43	162-4	2220, 1593, 1500, 1389, 1296, 1143	2,3(s,3H); 3-3,1(s+dd,4H); 3,75(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 5,5(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 7- 7,2(m,6H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
. 44	152-5	3316, 3240, 1594, 1323, 1178, 1121, 1065, 549	2,2(s,6H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,7(dd, J=12,6, 18,3Hz,1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd, J=6,3, 12,6Hz,1H); 6,95(s+d,J=7,8Hz,2H); 7,1(2d,J=7,8, 8,7Hz,3H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
45	170-5	3360, 3267, 1595, 1507, 1329, 1255, 1159, 619	2,2(s,3H); 3(dd,J=7,2, 18Hz,1H); 3,6- 3,8(s+dd,4H); 4,6(s ancho, 2H); 5,35(dd,J=7,2, 12,9Hz,1H); 6,75(d,J=7,8Hz,1H); 7(s+d,2H); 7,1(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
46	108- 114	3383, 2270, 1595, 1519, 1329, 1277, 1160, 1066	3(dd,J=6,6 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,3, 18,3 Hz,1H); 3,9(s,3H); 5,4(dd,J=6,6, 12,3Hz,1H); 6,95(m,3H); 7,05(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
47	157-9	3357, 3267, 1630 1595, 1508, 1330, 1264, 1158, 1066	3,05(dd,J=6,3, 18Hz,1H); 3,7-3,8(s+dd, 4H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,9Hz,1H); 6,6-6,7(m,2H); 6,95(t,J=8,7Hz,1H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H)

Tabla 2 (continuación)

48	121-6	3376, 3268, 1593,	2,9(dd,J=6, 18Hz,1H); 3,65(dd,J=12,6,
		1507, 1329, 1160	18Hz,1H); 3,75(s,3H); 3,85(s,3H); 4,9(s,2H);
	1 1	1007, 1020, 1100	5.65(dd,J=6, 12,6Hz,1H); 6,35(d,J=8,7Hz,1H);
	i		6,5(s,1H); 6,9(d,J=8,7Hz,1H);
			7(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
49	179-82	3317, 3231, 1593,	(d ₆ -DMSO): 2,95(dd,J=5,4, 18Hz,1H); 3,7-
]	1507, 1326, 1178	3,8(m,4H); 5,8(dd,J=5,4, 12,6Hz,1H);
]		6,7(dd,J=8,1, 10,5Hz,1H); 6,9-7,1(m,6H);
			7,6(d,J=8,7Hz,2H)
50	181-3	3348, 3268, 1593,	2,25(s,3H); 2,35(s,3H); 2,85(dd,J=6,9,
		1321, 1165	18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz,1H);
	1	,	5,45(dd,J=6,9, 12,6Hz,1H); 6,5(t,J=54Hz,1H);
			6,8-6,9(m,4H); 7(s,1H); 7,65(d,J=9Hz,2H)
51	159-61	3382, 3285, 1595,	3(dd,J=6,3, 17,7Hz,1H); 3,8(dd,J=12,6,
1		1514, 1328, 1161	17,7Hz,1H); 4,7(s,2H); 5,7(dd,J=6,3,
	! [12,6Hz,1H); 6,8(m,1H); 6,9(m,1H);
			7(d,J=9Hz,2H); 7,75(d,J=9Hz,2H)
52	167-9	3318, 3239, 1593,	(d ₆ -DMSO): 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H);
		1503, 1492, 1321,	3,95(dd,12,9, 18,3Hz,1H); 5,95(dd,J=6,3,
		1068	12,9Hz,1H); 7(d,J=8,7Hz,2H); 7,1-7,2(m,4H);
			7,55(d,J=8,4Hz,1H); 7,65(d,J=8,7Hz,2H)
53	170-3	3425, 3284, 1595,	(d ₆ -DMSO): 3,2(dd,J=5,7, 18Hz,1H);
		1330, 1138	3,9(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 6(dd,J=5,7,
		·	12,9Hz,1H); 7,1(m,4H); 7,4-7,7(m,4H);
			7,8(d,J=10,8Hz,1H)
54	212-4	3376, 3277, 1597,	2,8(dd,J=6,3, 18,5Hz,1H); 3,7(dd,J=13,
		1332, 1274, 1132	18,5Hz,1H); 5,75(dd,J=6,3, 13Hz,1H);
1	i	·	6,1(s,2H); 6,8(d,J=8,5Hz,2H);
			7,2(d,J=8,3Hz,1H); 7,6(d,J=8,5Hz,2H);
			7,65(d,J=8,3Hz,1H); 7,9(s,1H)
55	193-5	3353, 3270, 1593,	(d ₆ -DMSO): 2,3(s,3H); 2,9(dd,J=6,1,
	İ	1509, 1321, 1141	12,2Hz,1H); 3,95(dd,J=12,2, 12,9Hz,1H);
L			5,95(dd, J=6,1, 12,9Hz,1H); 6,65(s ancho,1H);

7,65(d,J=8,8Hz,2H) 56 148-50 3384, 3266, 1593, 2,35(s,3H); 2,9(dd,J=5,6, 18Hz,1H); 3,7- 1324, 1252, 1166 3,8(m,4H); 4,9(banda ancha,2H); 5,5(dd,J=5,6,				
1324, 1252, 1166 3,8(m,4H); 4,9(banda ancha,2H); 5,5(dd, J=5,6, 12,6Hz,1H); 6,6(ddJ=2,2,8,5Hz,1H); 6,8(s,1H); 6,856,95(2d,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H) 3,255, 1596, 1503, 1341, 1158 17,8Hz,1H); 4,75(s,2H); 5,6(dd,J=6,1,17,8Hz,1H); 4,75(s,2H); 5,6(dd,J=6,1,17,8Hz,1H); 4,75(s,2H); 5,6(dd,J=6,1,17,3Hz,1H); 4,75(s,2H); 5,6(dd,J=6,1,17,3Hz,1H); 4,7(s,ancho,2H); 5,8(dd,J=5,6,17,3Hz,1H); 4,7(s,ancho,2H); 5,8(dd,J=5,6,17,3Hz,1H); 4,7(s,ancho,2H); 5,8(dd,J=5,6,17,3Hz,1H); 4,7(s,ancho,2H); 5,8(dd,J=5,6,17,3Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,7(d,J=8,3Hz,2H); 7,7(d,J=8,3Hz,2H); 7,7(d,J=8,3Hz,2H); 7,7(d,J=6,6,1,2Hz,1H); 7,35(m,3H); 7,8(d,J=6,1,2Hz,1Hz,1Hz,1Hz); 6,75(t,J=3Hz,1Hz); 7,35(m,3H); 7,8(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,35(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,35(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,35(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,35(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,35(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,35(d,J=8,3Hz,2Hz); 7,3(m,2Hz); 7,4(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,4(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,4(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,4(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,4(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,4(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,4(d,J=7,3Hz,1Hz); 7,4(d,J=8,3Hz,2Hz); 7,3(m,2Hz); 7,4(d,J=8,3Hz,2Hz); 7,3(m,2Hz); 7,4(d,J=8,3Hz,2Hz); 7,3(m,2Hz); 7,4(d,J=8,3Hz,2Hz); 7,3(m,2Hz); 7,3(d,J=8,Hz,2Hz); 7,3(m,2Hz); 7,3(d,J=8,Hz,2Hz); 7,3(d,J=8,Hz,2				7(d,J=8,8Hz,2H); 7,1-7,2(m,4H); 7,65(d,J=8,8Hz,2H)
12,6Hz,1H; 6,6(ddJ=2, 8,5Hz,1H; 6,8(s,1H); 6,85-6,95(2d,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H)	56	148-50	3384, 3266, 1593,	2,35(s,3H); 2,9(dd,J=5,6, 18Hz,1H); 3,7-
12,6Hz,1H; 6,5fdd,J=2,2,8,5Hz,1H; 6,8fd,J=9Hz,2H 57			1324 1252 1166	3,8(m,4H); 4,9(banda ancha,2H); 5,5(dd,J=5,6,
57 157-60 3384, 3346, 3277, 3255, 1596, 1503, 1341, 1158 3(dd,J=6,1,17,8Hz,1H); 3,7(dd,J=12,4, 17,8Hz,1H); 6,5(t,J=5Hz,2H); 5,6(dd,J=6,1, 12,4Hz,1H); 6,5(t,J=5Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 58 174-7 3384, 3261, 1596, 1329, 1117 2,95(dd,J=56,17,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,4, 17,3Hz,1H); 4,7(s ancho, 2H); 5,8(dd,J=5,6, 12,4Hz,1H); 6,96(1,3-8,3Hz,2H); 7,5(d,J=5,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=5,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=5,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,2(d,J=8,1Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 3,85(dd,J=12,7, 18,5Hz,1H); 3,85(dd,J=12,7, 18,5Hz,1H); 3,85(dd,J=12,7, 18,5Hz,1H); 3,85(dd,J=12,7, 18,5Hz,1H); 3,85(dd,J=6,6,6,6,6,6,6,6,6,6,6,6,6,6,6,6,6,6,6	1		1021, 1202, 1100	12,6Hz,1H); 6,6(ddJ=2,2, 8,5Hz,1H); 6,8(s,1H);
3255, 1596, 1503, 1341, 1158	L	<u> </u>		
1341, 1158	57	157-60	3384, 3346, 3277,	3(dd,J=6,1, 17,8Hz,1H); 3,7(dd,J=12,4,
1341, 1158			3255, 1596, 1503	
174-7 3384, 3261, 1596, 1329, 1117 2,95(dd,J=5,6, 17,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,4, 17,3Hz,1H); 4,7(s ancho, 2H); 5,8(dd,J=5,6, 12,4Hz,1H); 6,95(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=7,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,5(d,J=7,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H) 3,5(dd,J=12,2,17,6Hz,1H); 5,6 (dd,J=6,2,12,2Hz,1H); 6,65 (t,J=9Hz,1H); 5,6 (dd,J=6,2,12,2Hz,1H); 6,85 (t,J=9Hz,1H); 7,8 (d,J=8,3Hz,2H) 3,354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753 1,27,1141; 6,97(m,3H); 7,17,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H) 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H) 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H) 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=6,3,12,7Hz,1H); 6,8-7(m,3H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H) 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 7,7(d,J=8,1Hz,2H) 7,7(d,J=	İ	1	•	12,4Hz,1H); 6,5(t,J=54Hz,1H); 6,8-7(m,5H);
1329, 1117			1541, 1156	
12,4Hz,1H); 6,95(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=7,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,5(d,J=8,3Hz,2H); 1,75(d,J=8,3Hz,2H); 1,7	58	174-7	3384, 3261, 1596,	
12,4Hz,1H); 6,9S(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,2(m,2H); 7,2(m,2H); 7,2(m,2H); 7,2(m,2H); 7,2(m,2H); 7,2(m,2H); 7,2(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(d,J=8,3Hz,2H); 1264, 1150, 845		1	1329, 1117	
105-6	1		,	
1264, 1150, 845				
6.75 (t, J=8Hz, 1H); 7.35 (m, 3H); 7.8 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.75 (t, J=8Hz, 1H); 7.35 (m, 3H); 7.8 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.75 (t, J=8Hz, 1H); 7.35 (m, 3H); 7.8 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.75 (t, J=8Hz, 1H); 7.35 (m, 3H); 7.8 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.75 (t, J=8Hz, 1H); 7.35 (m, 3H); 7.8 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.75 (t, J=8Hz, 1H); 7.35 (m, 3H); 7.8 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.75 (t, J=8Hz, 1H); 7.35 (m, 3H); 7.8 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.75 (t, J=8,3Hz, 2H) 6.76 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.76 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.77 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.77 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.78 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.79 (d, J=8,3Hz, 2H) 6.70 (d, J=8,3	59	105-6	1596, 1510, 1314,	
Section Sect		İ	1264, 1150, 845	
60 157-9 3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753 2,95(dd,J=6,6, 18,5Hz,1H); 3,85(dd,J=12,7, 18,5Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,8(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,97(m,3H); 7,1-7,3(m,2H); 7,45(d,J=8,Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H) 61 180-5 3407, 3295, 1593, 1334, 1161 (d,-CH,OH); 3,2(dd,J=6,3, 18,1Hz,1H); 6,8d,J=6,3, 12,9Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H) 62 154-60 3406, 3262, 1593, 1330, 1155 2,4(s,3H); 2,9(dd,J=6,6, 17,8Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 63 166-7 3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123 2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 2(s,3H); 3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,1H); 3,8(dd,J=13,1,17,1Hz,1H); 3,8(dd,J=12,1H); 3,8(dd,J=12		ļ		
1325, 1122, 753 18,5Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,8(dd,J=6,6,12,Hz,1H); 6,9-7(m,3H); 7,1-7,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 6,7,7(d,J=6,3,18,1Hz,1H); 3,95(dd,J=12,9,18,1Hz,1H); 6,6dd,J=6,3,12,9Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,1Hz,1H); 6,7(d,J=8,1Hz,1H); 6,7(d,J=8,1Hz,2H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H); 7,7(d,J=8,1				
12,7Hz,1H); 6,9-7(m,3H); 7,1-7,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H) 61 180-5 3407, 3295, 1593, 1334, 1161 (d,-CH ₃ OH); 3,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=1,9,18,1Hz,1H); 6(d,d,J=6,3,12,9Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=1,0,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=1,0,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 3,75(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,5(d,J=6,6,12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 3,75(dd,J=12,7,18,3Hz,1H); 6,8-7(m,3H); 7,05(d,J=8,11z,2H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,05(d,J=8,1Hz,2H); 7,0	60	157-9	3354, 3268, 1594,	
7.45(d,J=7.8Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H) 61 180-5 3407, 3295, 1593,			1325, 1122, 753	
61 180-5 3407, 3295, 1593, 1334, 1161 (d,-CH ₃ OH): 3.2(dd,J=6,3, 18,1Hz,1H): (3.95(dd,J=6,3, 12,9Hz,1H): 7.2(d,J=8,8Hz,2H): 7.3(m,2H): 7.4(d,J=10,3Hz,1H): 7.8(d,J=8,8Hz,2H): 7.3(m,2H): 7.4(d,J=10,3Hz,1H): 7.8(d,J=8,8Hz,2H): 7.3(m,2H): 7.4(d,J=10,3Hz,1H): 7.8(d,J=8,8Hz,2H): 3.75(dd,J=6,6, 17,8Hz,1H): 6,8-7(m,5H): 5.5(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H): 6,8-7(m,5H): 7.7(d,J=8,8Hz,2H): 5.5(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H): 6,8-7(m,5H): 7.7(d,J=8,8Hz,2H): 3.75(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H): 3.75(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H): 3.75(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H): 6,8-7(m,3H): 7.05(d,J=8,8Hz,2H): 7.7(d,J=8,8Hz,2H): 7.05(d,J=8,8Hz,2H): 7.7(d,J=8,8Hz,2H): 3.75(dd,J=6,6, 18Hz,1H): 3.8(dd,J=12,9,18Hz,1H): 5.7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H): 6,8-6,95(m,2H): 7-7.1(m,3H): 7.85(d,J=8,7Hz,2H): 8.1(s,1H): 1.257, 1154, 1063: 12.7,17,8Hz,1H): 3.5(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H): 6,8-6,95(m,2H): 7.7(d,J=8,8Hz,2H): 7.4(d,J=8,3Hz,2H): 7.4(d,J=8,3Hz,2H): 7.4(d,J=8,3Hz,2H): 7.4(d,J=8,3Hz,2H): 7.4(d,J=7,6,12,7Hz,1H): 6,9(m,3H): 7.15(d,J=8,3Hz,2H): 7.4(d,J=7,6,12,7Hz,1H): 6,9(m,3H): 7.15(d,J=7,8,1Hz,2H): 7.4(d,J=7,8,1Hz,2H): 7.8(d,J=8,1Hz,2H): 7.4(d,J=8,3Hz,2H): 7.8(d,J=8,1Hz,2H): 7.8(d,J=8,1Hz,				
1334, 1161 1334, 1161 3,95(dd(J=12,9, 18,1Hz,1H); 6(dd,J=6,3, 12,9Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H) 62 154-60 3406, 3262, 1593, 1330, 1155 1330, 1155 2,4(s,3H); 2,9(dd,J=6,6, 17,8Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,5(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 63 166-7 3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123 64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 65 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 65 173-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749 67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762 68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 105-21 1616, 1587, 1498, 129(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,		100	0.407 0005 4500	
12,9Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H) 62 154-60 3406, 3262, 1593, 1330, 1155 2,4(s,3H); 2,9(dd,J=6,6, 17,8Hz,1H); 3,75(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 63 166-7 3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123 2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,81Hz,2H) 64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 2(s,3H); 3(dd,J=6,6, 18,Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 1257, 1154, 1063 1257, 1154, 1063 1257, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8	61	180-5	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
62 154-60 3406, 3262, 1593, 1330, 1155 7.4(d,J=10,3Hz,1H); 7.8(d,J=8,8Hz,2H) 63 166-7 3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123 2.3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3.75(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 4,865(s,2H); 5.7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 4,865(s,2H); 5.7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 4,65(s,2H); 5.7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 4,65(s,2H); 5.7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 4,65(s,2H); 5.7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7.05(d,J=8,8Hz,2H); 7.7(d,J=8,8Hz,2H) 64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 2(s,3H); 3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9,18Hz,1H); 5.7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 8,1(s,1H) 65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7.7(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H) 66 114-5 1598, 1503, 1275, 12,95(dd,J=7,3, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=127, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,4	<u> </u>		1334, 1161	
62 154-60 3406, 3262, 1593, 1330, 1155 2,4(s,3H); 2,9(dd,J=6,6, 17,8Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 5,5(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 3,77(dd,J=8,8Hz,2H) 3,77(dd,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 2,95(dd,J=7,3, 17,8Hz,1H); 3,8(3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 3,545(d,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8				
1330, 1155 3,75(ddJ=12,7, 17,8Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,5(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 63 166-7 3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123 64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749 67 98-9 1606, 1503, 1317, 148, 1123, 762 68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 69 116-7 1616, 1587, 1498, 29(dd,J=7.5, 16,8Hz,1H); 7,8(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,2H); 7,3(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=		454.00	0400 0000 4500	
5,5(dd,J=6,6,12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3,18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7,18,3Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749 67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762 68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 5,5(dd,J=6,6,12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 5,5(dd,J=6,6,12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 2,95(dd,J=7,3,17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3,12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H) 2,95(dd,J=7,6,17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6,12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H) 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,56(dd,J=13,1,17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6,13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H) 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=1,7,17,1Hz,1H); 6,5(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	62	154-60	•	
7,7(d,J=8,8Hz,2H) 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123 2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9,18); 7,106(d,J=8,8Hz,2H); 7,106(d,J=8,8Hz,2H); 7,106(d,J=8,8Hz,2H); 7,106(d,J=8,8Hz,2H); 7,106(d,J=8,1Hz,1H); 7,106(d,J=8,1Hz,2H); 8,1(s,1H) 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 1257, 1154, 1063 1257, 1154, 1063 1257, 1154, 1063 1258, 1503, 1275, 1156, 1079, 749 1295(dd,J=7,3, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2			1330, 1155	
63 166-7 3430, 3298, 1593, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123 2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 5,7(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 8,1(s,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 8,1(s,1H); 1257, 1154, 1063 12,71,71,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,3Hz,3H); 3,7(dd,J=127,3,3Hz,3Hz,3Hz,3Hz,3Hz,3Hz,3Hz,3Hz,3Hz,3				1
1508, 1334, 1161, 1123 3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749 67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762 68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 1508, 1334, 1161, 133, 762 3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,05(d,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 5,45(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9	62	166.7	2420 2200 4502	
5,7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749 67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762 68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,95(m,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,1H); 3,54(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H);	63	100-7		
7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 2(s,3H); 3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9,18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 8,1(s,1H) 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 1257, 1154, 1063 1257, 1154, 1063 1257, 1154, 1063 127, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H);			1508, 1334, 1161,	
64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 2(s,3H); 3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 8,1(s,1H) 65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 2,95(dd,J=7,3, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(1123	
1506, 1337, 1165 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 8,1(s,1H) 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 1257, 1154, 1063 127, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H) 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749 1156, 1079, 749 2,95(dd,J=7,6, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,5(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1	64	172.4	3302 1722 1503	
6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 8,1(s,1H) 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 6,95(d,J=8,7Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3,12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H) 1598, 1503, 1275, 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749 1598-9 1606, 1503, 1317, 148, 1123, 762 168 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 169 116-7 1616, 1587, 1498, 29(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,15(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H);	04	172-4	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	
8,1(s,1H) 65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749 67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762 68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 69 116-7 1616, 1587, 1498, 1593, 1498, 1593, 17, 16, 18, 14, 14, 15, 16, 16, 16, 16, 16, 16, 16, 16, 16, 16			1506, 1337, 1165	
65				
1257, 1154, 1063 12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6,12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 3(s+dd,4H); 3,65(dd,J=13,1,17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6,13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 1153, 1154, 1113, 809 104-8 104-	65	117-21	1504 1492 1310	
6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H) 66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749 2,95(dd,J=7,6, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H) 67 98-9 1606, 1503, 1317, 1448, 1123, 762 3(s+dd,4H); 3,65(dd,J=13,1,17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H) 68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7,17,1Hz,1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,2H)	"	'''		
7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H) 114-5			1257, 1154, 1065	
66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749 2,95(dd,J=7,6, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=127, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H) 3(s+dd,4H); 3,65(dd,J=13,1, 17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H) 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7, 17,1Hz,1H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7,6(d,J=8,5Hz,1H); 7,6(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,2H) 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,2H); 7,9(d,J=8,5Hz,2H)	i			
1156, 1079, 749 12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H) 3(s+dd,4H); 3,65(dd,J=13,1, 17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H) 104-8 104-8 1617,1496,1310, 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7, 17,1Hz,1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 169 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	66	114-5	1598 1503 1275	
6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H) 67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762 3(s+dd,4H); 3,65(dd,J= 13,1, 17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H) 68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J= 11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	"		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H) 67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762 3(s+dd,4H); 3,65(dd,J= 13,1, 17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H) 68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	l		1130, 1079, 749	
67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762 3(s+dd,4H); 3,65(dd,J= 13,1, 17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J= 11,7, 17,1Hz,1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=11,7,11]; 3(s,3H); 3,7(dd,				
5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H) 68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	67	98-9	1606, 1503, 1317	
7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H) 68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H) 68 104-8 1617,1496,1310, 2.3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2.9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=			1170, 1120, 102	
68 104-8 1617,1496,1310, 2.3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J= 11,7, 17,1Hz, 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J= 11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2.9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=				
1253, 1154, 1113, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	68	104-8	1617,1496,1310.	
809 (7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 7,9(d,J=8Hz,2H) 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=				
7,9(d,J=8Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2.9(dd,J=7.5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=				
12,7, 16,8Hz,1H); 5,4(dd,J=7,5, 12,7Hz,1H);	69	116-7	1616, 1587, 1498,	
	L			12,7, 16,8Hz,1H); 5,4(dd,J=7,5, 12,7Hz,1H);

	 	4040 4155 555	
1		1310, 1155, 828	6.6(m,2H); 6.7(d,J=11Hz,1H); 7,1(dd,J=7,6,
	 	1507 1015	14,9Hz,1H); 7,4(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H)
70	114-6	1597, 1315, 1149,	2,25(s,3H); 2,9(dd,J=7,6, 17,8Hz,1H); 3(s,3H);
1	1	1072, 959, 789	3,7(dd,J= 12,9, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6,
	ŀ		12,9Hz,1H); 6,6(d,J=7,8Hz,1H); 6,7(d,J=7,8
			Hz,1H); 6,9(s,1H); 7(t,J=7,8Hz,1H);
<u> </u>	1000	1001 1500 1011	7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H)
71	132-3	1601, 1509, 1314,	2,2(s,3H); 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7,
		1154, 1113, 809	16,6Hz, 1H); 5,4(t,J=11,7Hz,1H); 6,8(m,2H);
			6,9(s,1H); 7,5(d,J=8Hz,2H); 7,85(d,J=8Hz,2H)
72		\overline{x}	2,95(s,3H); 3,15(dd,J=6,5, 17,8Hz,1H);
	<u> </u>		3,65(dd,J= 12,7, 17,8Hz,1H); 5,95(dd,J=6,5,
ł			12,7Hz,1H); 6,95(d,J=7,8Hz,1H);
1			7,1(t,J=7,3Hz,1H); 7,2(m,2H);
72	 		7,35(d,J=8,3Hz,2H); 7,8(d,J=8,3Hz,2H)
73			2,3(s,3H); 3(s+dd,4H); 3,5(dd,J=11,7,
}			17,8Hz,1H); 5,5(t,J=11,7Hz,1H); 6,85
ĺ			(d,J=7,8Hz,1H); 7(m,2H); 7,1(d,J=6,1Hz,1H);
74	103-6	1625, 1483, 1312,	7,5(d,J=8,3Hz,2H); 7,85(d,J=8,3Hz,2H)
/4	103-6	•	3(s,3H); 3,15(dd,J=5,9, 17,8Hz, 1H); 3,7(dd,J=
İ		1150, 1130, 819	11,7, 17,8Hz, 1H); 5,95(dd,J=5,9, 11,7Hz,1H);
			7,05(m,2H); 7,2(s,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H)
75	173-4	3330, 3250, 1617,	3(dd,J=6,3, 11,4Hz,1H); 3,8(dd,J=11,4,
١ ' ١	175-4		12,6Hz, 1H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3,
	[]	1593, 1506, 1329,	12,6Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H);
	[1121, 1099, 855	7,7(d,J=8,7Hz,2H)
76	173-4	3330, 3250, 1617,	3(dd,J=6,3, 11,4Hz,1H); 3,8(dd,J=11,4,
	,	1593, 1506, 1329,	12,6Hz, 1H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3,
			12,6Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H);
,		1121, 1099, 855	7,7(d,J=8,7Hz,2H)
77	113-5	1508, 1315, 1155,	2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=
		1133, 1067, 831	12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H);
		1100, 1007, 001	6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4
			Hz,2H)
78	113-4	1508, 1315, 1155,	2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=
		1133, 1067, 827	12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H);
			6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4
			Hz,2H)
79		1603, 1318, 1148,	3(s,3H);3,1(dd,J=8,8, 16,4Hz, 1H); 3,6(dd,J=
		1060, 955, 760	12,7, 16,4Hz, 1H); 5,6(dd,J=8,8 12,7Hz, 1H);
			7(d,J=7,8Hz, 1H); 7,15(t,J=8,1Hz, 1H);
			7,3(t,J=8,1Hz, 1H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H)
			7,6(d,J=7,8Hz, 1H); 7,8(d,J=8,3Hz,2H)

Los productos objeto de la invención son potentes antiinflamatorios, 5 activos por via oral, inhibidores selectivos de la COX-2, con notable actividad analgésica, desprovistos de efectos ulcerogénicos y muy activos en el test de artritis experimental. Con el fin de demostrar estas

10

15

20

25

actividades, se indican a continuación, a título de ejemplo, algunas pruebas farmacológicas.

Inhibición de la síntesis de prostaglandinas en exudado inflamatorio y en mucosa de rata.

En esta prueba, además de demostrar la selectividad de la inhibición de la COX-2, se comprueba la actividad antiinflamatoria, junto con la ausencia de efectos sobre las prostaglandinas gástricas, tras un tratamiento por vía oral. Para ello se siguió una modificación del método descrito por O. Tofanetti y cols. (Med. Sci. Res. 1989, 17, 745-746). Los productos en estudio se administraron por vía oral a una dosis inicial de cribado ("screening") de 40 mg/kg. Una hora después del tratamiento se anestesiaron las ratas y se les implantó subcutáneamente, en la zona interescapular, una esponja empapada en carragenina. Seis horas después de la implantación se sacrificaron las ratas y se les extrajeron las esponjas interescapulares, así como las mucosas gástricas. Seguidamente se determinó el contenido de PGE, por inmunoensayo en cada una de las muestras, en los exudados de las esponjas por una parte y en mucosas gástricas por otra. La inhibición de PGE₂ en el exudado inflamatorio demuestra actividad antiinflamatoria, propia tanto de inhibidores COX-2 como COX-1, en cambio la inhibición de PGE2 en mucosa gástrica se considera un efecto de inhibición de la COX-1.

En la tabla 3 se resumen los resultados obtenidos con el compuesto del ejemplo 3 y en la tabla 4 se muestra su DE-50 (dosis eficaz-50) demostrando, además de su selectividad, que se trata de un antiinflamatorio más potente que el producto de referencia.

TABLA 3.- Actividad COX-2/COX-1 in vivo

	Inhibició	n de la PGE₂
Producto (Dosis 40 mg/kg,po)	Exudado inflamatorio	Mucosa gástrica

92%	0
97%	65%
93%	0
	97%

TABLA 4. - DE-50 en la actividad COX-2/COX-1 in vivo

Producto	Inhibición de la PGE₂		
	DE-50 (mg/kg, po)		
	Exudado inflamatorio	Mucosa gástrica	
Ejemplo 3	3.6	>40	
Nabumetona	11.0	>40	

Actividad analgésica frente a la "hiperalgesia" por estímulo térmico en pata pre-inflamada de rata.

5

10

15

20

En esta prueba se determinó la actividad analgésica en rata siguiendo el método descrito por K. Hargreaves y cols. (*Pain*, **1988**, 32, 77-78). En primer lugar se inyectó una suspensión de carragenina en la pata posterior derecha de cada rata. Al cabo de dos horas se administraron los productos en estudio a la dosis de cribado ("screening") de 40 mg/kg por vía oral. Dos horas después del tratamiento se aplicó un foco calorífico en la planta de cada pata posterior de las ratas y se midió el tiempo que tardaban en apartarla. La hiperalgesia se determinó comparando el porcentaje de algesia de la pata inyectada con carragenina con el de la contralateral. La actividad analgésica se calculó comparando estos valores de hiperalgesia de los grupos tratados con producto con los del grupo control tratado con vehículo.

En la tabla 5 se resumen los resultados obtenidos con el compuesto del ejemplo 3 y en la tabla 6 se presenta la DE-50, demostrando que este producto es más activo que otros inhibidores selectivos COX-2 en el test de actividad frente a la hiperalgesia térmica.

TABLA 5. - Actividad analgésica frente a la hiperalgesia por estímulo térmico.

% Actividad	
100%	
97%	
95%	
	100% 97%

TABLA 6. -DE-50 en la actividad analgésica frente a la hiperalgesia por estímulo térmico.

Producto	DE-50 (mg/kg, po)	
Ejemplo 3	0. 2	
Nimesulide	1. 0	
Nabumetona	2. 1	

Efectos gastrointestinales (GI): inducción de úlceras en ratas sometidas a estrés por frío.

10 En esta prueba se determinan los posibles efectos ulcerogénicos a nivel gastrointestinal tras una administración por vía oral. Para ello se siguió una modificación del método descrito por K. D. Rainsford (Agents and actions, 1975, 5, 553-558). En primer lugar las ratas recibieron los productos en estudio a diferentes dosis por vía oral. Al cabo de dos horas 15 las ratas se colocaron en un arcón congelador a -15°C, durante 1 hora. Después se dejaron durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se sacrificaron los animales y se les extrajo el estómago, que se tuvo en solución salina durante 15 minutos. Al cabo de este tiempo y mediante un analizador de imágenes Project C.S.V. vs 1.2, se determinó el 20 porcentaje de superficie gástrica ulcerada de cada estómago. Para cada producto se determinó cual era la máxima dosis no ulcerogénica, mediante recta de regresión dosis-efecto.

En la tabla 7 se resumen los resultados obtenidos con el compuesto del ejemplo 3, que ha demostrado no tener efectos ulcerogénicos, incluso a dosis muy elevadas, tal como era de esperar de un producto COX-2 selectivo. En cambio tanto diclofenaco como piroxicam, inhibidores COX-1 selectivos, tuvieron efectos ulcerogénicos a dosis muy bajas.

TABLA 7. -Inducción de úlceras en ratas sometidas a estrés por frío.

Producto Máxima dosis	
	no ulcerogénica
	(mg/kg, po)
Ejemplo 3	>80
Diclofenaco	1. 2
Piroxicam	1. 7

Actividad antiartrítica en rata

10

15

20

5

En esta prueba se ha estudiado la actividad antiartrítica en rata del compuesto del ejemplo 3. Para ello se siguió el método descrito por B. J. Jaffee et al. (*Agents and Actions*, 1989, 27, 344-346). En primer lugar se inyectó adyuvante de Freund (Mycobacterium butiricum suspendido en aceite de soja) por vía subplantar en la pata posterior izquierda de las ratas. Al cabo de 14 días, cuando ya se había desarrollado la inflamación secundaria en la pata no inyectada, lo que se considera la artritis experimental, se inició el tratamiento con el producto en estudio o con el vehículo para el grupo control. El compuesto del ejemplo 3 se administró a la dosis de 10 mg/kg/día, por vía oral, durante 11 días. Se midió el volumen de la pata con inflamación secundaria en los últimos días de tratamiento. La actividad antiartrítica se calculó comparando el promedio del volumen de la pata con inflamación secundaria del grupo tratado con el compuesto del ejemplo 3 y el del grupo control, durante los 5 días.

Los resultados obtenidos demuestran que el compuesto del ejemplo 3 tiene una elevada actividad antiartrítica, ya que el tratamiento con 10 mg/kg/día, po, produjo una inhibición de la inflamación secundaria, es decir una actividad antiartrítica, del 71%.

5

10

15

Teniendo en cuenta sus buenas propiedades farmacodinámicas, los derivados de pirazolinas de acuerdo con la invención, pueden ser utilizados de manera satisfactoria en terapéutica humana y animal, en particular como antiinflamatorios para el tratamiento de la inflamación y para el tratamiento de otros trastornos asociados con la inflamación, tales como antiartríticos, analgésicos para el tratamiento del dolor y migraña, o como antipiréticos en el tratamiento de la fiebre.

En terapéutica humana, la dosis de administración de los compuestos de la presente invención es función de la gravedad de la afección a tratar. Normalmente estará comprendida entre 100 y 400 mg/día. Los compuestos de la invención se administrarán, por ejemplo, en forma de cápsulas, de comprimidos, de soluciones o de suspensiones inyectables.

A continuación se indican, a título de ejemplo, dos formas galénicas particulares de los compuestos objeto de la presente invención.

Formulaciones farmacéuticas

Ejemplo de fórmula por comprimido:

25

20

	Ejemplo 3	50 mg
	Almidón de maíz	16 mg
	Dióxido de silicio coloidal	1 mg
	Estearato magnésico	1 mg
30	Povidona K-90	3 mg
	Almidón pregelatinizado	4 mg
	Celulosa microcristalina	25 mg
	Lactosa	200 mg

35 Ejemplo de fórmula por cápsula:

Ejemplo 3	100 mg
Almidón de maíz	20 mg

Dióxido de silicio coloidal	2 mg
Estearato magnésico	4 mg
Lactosa	200 mg

REIVINDICACIONES

Un derivado de pirazolina de fórmula general (I)

5 en la cual

15

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o ciano,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

10 R₃, R₄, R₇ y R₈ , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

R₅ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R₆ representa un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo

R₆ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R₅ representa un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo;

20 con la condición de que cuando R, representa un grupo metilo:

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R₃ y R₈ , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, o trifluorometilo,

R₄ representa un átomo de hidrógeno, flúor, un grupo metilo, trifluoro-25 metilo o metoxi, $R_{\rm 5}$ representa un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que $R_{\rm 6}$ representa un grupo metilsulfonilo o aminosulfonilo,

R₆ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R₅ representa un grupo metilsulfonilo o aminosulfonilo, y

R₇ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi;

y sus sales fisiológicamente aceptables.

10

20

- 2. Un compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente grupo:
- [1] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 15 [2] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-metil-5-(4-metilfenil)-3trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [3] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
 - [4] 4,5-Dihidro-1-(4-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [5] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [6] 4,5-Dihidro-5-fenil-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [7] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 25 [8] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [9] 4,5-Dihidro-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [10] 4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H* pirazol
 - [11] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol

WO 99/62884

45

- [12] 5-(2,4-Diclorofenil)-4,5-dihidro-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [13] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 5 [14] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-3-trifluorometil-1Hpirazol
 - [15] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-metilfenil)-3-trifluorometil-1Hpirazol
 - [16] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluorofenil)-3-trifluorometil-1*H*pirazol

10

- [17] 4,5-Dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*pirazol
- [18] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-fluorofenil)-3-trifluorometil-1*H*pirazol
- 15 [19] 4,5-Dihidro-5-(3-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1Hpirazol
 - [20] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
 - [21] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-3trifluorometil-1H-pirazol
 - [22] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-5-(4trifluorometoxifenil) -1H-pirazol
 - [23] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,3-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 25 [24] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
 - [25] 5-(3,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
 - [26] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol
- 30 [27] 4,5-Dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol
 - [28] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol
 - [29] 4,5-Dihidro-3-metil-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil) -1H-pirazol

- [30] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol
- [31] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol
- [32] 4,5-Dihidro-5-fenil-1-(4-metilsulfonilfenil) -1H-pirazol
- 5 [33] 4,5-Dihidro-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol
 - [34] Ácido 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-car boxílico
 - [35] Ácido 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxílico
 - [36] Ácido 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-car boxílico
 - [37] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-carbo xilato de metilo
- 15 [38] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo
 - [39] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo
 - [40] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxamida
- 20 [41] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida
 - [42] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida
 - [43] 3-Ciano-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol;
- 25 [44] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3,4-dimetilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [45] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-metil-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [46] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3 trifluorome- til-1*H*-pirazol
 - [47] 1-(4-Aminosulfoni|fenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-trifluorome- til-1*H*-pirazol

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

- [48] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetoxifenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [49] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol
- 5 [50] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-3-difluorometil-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetilfenil)-1*H*-pirazol
 - [51] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,3,4-trifluorofenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [52] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro
 metil-1*H*-pirazol
 - [53] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [54] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-[2,4-(bistrifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 15 [55] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metil-3-fluorofenil)-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol
 - [56] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metil-4-metoxifenil)-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol
- [57] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-difluorometil-4,5 dihidro-1*H*-pirazol
 - [58] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-trifluorometilfenil]-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [59] 1-(2,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*- pirazol
- 25 [60] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [61] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol
- [62] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-metilfenil]-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol
 - [63] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-4-metilfenil]-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol

- [64] 1-(4-Acetilaminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol
- [65] 1-(4-Clorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 5 [66] 4,5-Dihidro-1-fenil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [67] 4,5-Dihidro-1-(2-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [68] 1-(4-Cloro-2-metilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 10 [69] 4,5-Dihidro-1-(3-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [70] 4,5-Dihidro-1-(3-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [71] 4,5-Dihidro-1-(2,4-dimetilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-15 1*H*- pirazol
 - [72] 1-(2-Clorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [73] 4,5-Dihidro-1-(2-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 20 [74] 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*- pirazol
 - [75] (+)-1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [76] (-)-1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3 trifluorometil-1*H*-pirazol
 - [77] (+)-4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*- pirazol
 - [78] (-)-4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*- pirazol

[79] 4,5-Dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol;

y sus sales fisiológicamente aceptables.

 Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II)

5

10

(II)

en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y ácido carboxílico, y R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con una fenilhidrazina de fórmula general (III) en forma de base o de sal

20

25

(III)

en la cual R₆, R₇ y R₈ tienen la significación indicada en la reivindicación 1.

4. Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual R₁ representa un grupo carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen la significación indicada en la reivindicación 1, WO 99/62884

caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) en la cual R₁ representa un grupo de ácido carboxílico (COOH) y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con un reactivo adecuado para la formación del cloruro de ácido como, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y posterior reacción para su esterificación con un alcohol alifático de 1 a 4 átomos de carbono en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o piridina, o bien por reacción directa del ácido carboxílico con el correspondiente alcohol anhidro saturado con ácido clorhídrico gas.

10

15

5

5. Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual R₁ representa un grupo carboxamida y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen la significación indicada en la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) en la cual R₁ representa un grupo de ácido carboxílico (COOH) y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con un reactivo adecuado para la formación del cloruro de ácido como, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y posterior reacción con amoníaco.

20

6. Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual R₁ representa un grupo ciano y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen la significación indicada en la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) en la cual R₁ representa un grupo carboxamida y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con un reactivo adecuado como, por ejemplo, el complejo dimetilformamida-cloruro de tionilo o cloruro de metansulfonilo.

30

25

7. Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 y R_8 tienen la significación indicada en la reivindicación 1 y R_6

representa un grupo acetilaminosulfonilo, o bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ tienen la significación indicada en la reivindicación 1 y R₅ representa un grupo acetilaminosulfonilo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) en la cual R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇ y R₈ tienen la significación indicada en la reivindicación 1 y R₆ representa un grupo aminosulfonilo, o bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ tienen la significación indicada en la reivindicación 1 y R₅ representa un grupo aminosulfonilo, con un reactivo adecuado como, por ejemplo, cloruro de acetilo o anhídrido acético.

10

15

20

25

- 8. Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, enantioméricamente puro, caracterizado por efectuar la resolución de una mezcla racémica del compuesto de fórmula general (I) por formación de una sal con un ácido enantioméricamente puro o mediante cromatografía de fase estacionaria quiral.
- 9. Procedimiento para la obtención de una sal fisiológicamente aceptable de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) con un ácido inorgánico o con un ácido orgánico en el seno de un disolvente apropiado.
- 10. Una composición farmacéutica, caracterizada porque contiene, al menos, un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según las reivindicaciones 1 y 2, y los excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 11. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según las reivindicaciones 1 y 2, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la inflamación y para el tratamiento de otros trastomos asociados con la inflamación y

otros procesos mediados por la ciclooxigenasa-2 o de aquellos procesos en que se deriva un beneficio por la inhibición de la ciclooxigenasa-2 en mamíferos, incluido el hombre.

- 12. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según la reivindicación 10, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la inflamación en mamíferos, incluido el hombre.
- 13. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según la reivindicación 10, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con la inflamación en mamíferos, incluido el hombre.
- 14. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según la reivindicación 12, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la artritis en mamíferos, incluido el hombre.
- 15. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según la reivindicación 12, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor en mamíferos, incluido el hombre.
- 16. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según la reivindicación 12, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la fiebre en mamíferos, incluido el hombre.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/ ES 99/ 00156

A. CLASS	A. CLASSIFICATION OF SUBJECT					
Ĭ	IPC6 C07D 231/06, A61K 31/41					
According	According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS	SEARCHED					
Minimum do	cumentation searched (classification system followed b	y classification symbols)				
IPC	6					
Documentat	Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic d	lata base consulted during the international search (nam		earch terms used)			
	CA, BEILSTEIN, REGISTRY, EPODOC. CIBEPA	T				
C. DOCUI	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropri	ate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
A	US 4425179 A (BAUER y col) 10 January 199 column 6, line 39	1-2				
A	WO 8806583 A (E.I. DUPONT DE NEMOUR 07 September 1988 (07.09.88) Pyrazoles struct	1-2				
A	HASSAN M. MOKHTAR SYNTHESIS OF N COMPOUNDS.Part II Pak.j.Sci. Ind. Res. Vol January, February 1990 Pages 30-36; page 31, table 3, compounds 1 an	1-2				
A	HASSAN M. FEID-ALLAH Trisubstituted Pyrazoles of Possible Antidiabe Activity, Pharmazie, 1981, Vol. 36, n°11, pag Page 754 compound 2a	1-2				
X Furth	ner documents are listed in the continuation of Box C.	X See patent family	y annex.			
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "C" tater document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention cannot be considered novel or cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			the application but neary underlying the invention e claimed invention cannot be lered to involve an inventive ne e claimed invention cannot be e claimed invention cannot be ep when the document is com- cuments, such combination he art			
08	the actual completion of the international search September 1999 (08.09.99)	Date of mailing of the international se 15 September 1999 (15.09.99)	arch report			
Name ar	nd mailing address of the ISA/	Authorized officer				
Facsimile No. Telephone No						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/ ES 99 /00156

	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
m). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
BEGLEY, W.I. y col. Pyrazolo [1,5-f] phenanthridine and Derivatives: Electrochemical and Photochemical Synthesis J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1974 Vol. 23, pages 2633-7 Page 2634. line 50	1-2
DHAR, D.N. y RAGHUNATHAN, R. Reaction of Chlorosulphonyl Isocyanate with 2-Pyrazolines* Indian Journal of Chemistry, 1984. Vol. 23 B (12) pages 1187-1189 Page 1187, schema 1 compound 1-10	1-2
CATSOULACOS, P. Synthesis of substituted pyrazolines Chim. Chron. (1966) 31. (1) pages 1-2 Page 1 compound III	1–2
	·
	•
·	
•	
	BEGLEY, W.J. y col. Pyrazolo [1,5-/] phenanthridine and Derivatives: Electrochemical and Photochemical Synthesis J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1974 Vol. 23, pages 2633-7 Page 2634. line 50 DHAR, D.N. y RAGHUNATHAN, R. Reaction of Chlorosulphonyl Isocyanate with 2-Pyrazolines' Indian Journal of Chemistry, 1984. Vol. 23 B (12) pages 1187-1189 Page 1187, schema 1 compound 1-10 CATSOULACOS, P. Synthesis of substituted pyrazolines Chim. Chron. (1966) 31. (1) pages 1-2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT / ES 99 /00156

Patent document cited in search report	Publication date	Patent fi memb	-	Publication date
US 4425179 A	10	10.01.1984		A 07.05.1981 A 30.04.1981
WO 8806583 A	0'	7.09.1988	AT 57690T US 5091405 WO 8805046 EP 0330678 AU 1154488	A 25.02.1992 A 14.07.1988 A 06.09.1989

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº PCT/ ES 99/00156

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁶ C07D 231/06, A61K 31/41 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP6

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda

CA, BEILSTEIN, REGISTRY, EPODOC, CIBEPAT

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 4425179 A (BAUER y col) 10.01.1984, columna 6, línea 39	1-2
A	WO 8806583 A (E.I. DUPONT DE NEMOURS and CO.) 07.09.1988 Estructuras de pirazoles	1-2
A	HASSAN M. MOKHTAR SYNTHESIS OF NITROGENOUS COMPOUNDS. Part II Pak. J. Sci. Ind. Res. Vol. 33 y nos. 1-2, Enero, Febrero 1990 Pag. 30-36; pág. 31, tabla 3, compuestos 1 y 9	1-2
A	HASSAN M. FEID-ALLAH Trisubstituted Pyrazoles of Possible Antidiabetic and Antibacterial Activity, Pharmazie, 1981, Vol. 36, nº 11, pág. 754-6 Pág. 754 compuesto 2a	1-2

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familia de patentes se indican en el

- Categorías especiales de documentos citados:
- "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.
- "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.
- "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).
- "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.
- "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
- "I" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
- "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse mueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
- "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puedo considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
- "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 8 Septiembre 1999 (08.09.1999)

Fechade expedición del inferme de búsqueda internacional (15, 1999) (15, 1999)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

ELENA ALBARRAN nº de teléfono + 34 91 3495595

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud inta cional nº

PCT/ ES99/00156

DOCUMENTOS CUNSIDERADOS RELEVANTES					
	C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES				
Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relovante para las reivindicaciones nº				
BEGLEY, W.J. y col. Pyrazolo [1,5-f] phenanthridine and Derivatives: Electrochemical and Photochemical Synthesis J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1974 Vol. 23, pág. 2633-7 Pág. 2634, linea 50	1-2				
DHAR, D.N. y RAGHUNATHAN, R. Reaction of Chlorosulphonyl Isocyanate with 2-Pyrazolines* Indian Journal of Chemistry, 1984. Vol. 23 B (12) pág. 1187-1189 Pág. 1187, esquema 1 compuesto 1-10	1-2				
CATSOULAÇOS, P. Synthesis of substituted pyrazolines Chim. Chron. (1966) 31. (1) pág. 1-2 Pág. 1 compuesto III «	1-2				
·	· .				
	Pág. 2634, línea 50 DHAR, D.N. y RAGHUNATHAN, R. Reaction of Chlorosulphonyl Isocyanate with 2-Pyrazolines Indian Journal of Chemistry, 1984. Vol. 23 B (12) pág. 1187-1189 Pág. 1187, esquema 1 compuesto 1-10 CATSOULACOS, P. Synthesis of substituted pyrazolines Chim. Chron. (1966) 31, (1) pág. 1-2				

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n° PCT/ ES 99/00156

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 4425179 A	10.01.1984	GB 2060660 A DE 3039311 A	07.05.1981 30.04.1981
WO 8806583 A	07.09.1988	AT 57690T T US 5091405 A WO 8805046 A EP 0330678 A AU 1154488 A	15.11.1990 25.02.1992 14.07.1988 06.09.1989 26.09.1988